

Université de Montréal

# **Comportements de l'enfant d'âge préscolaire suite à un traumatisme crânio-cérébral léger**

par Charlotte Gagner

Département de psychologie  
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée  
en vue de l'obtention du grade de PhD  
en psychologie  
option neuropsychologie clinique

Août 2019

© Charlotte Gagner, 2019

Université de Montréal  
Département de psychologie, Faculté des Arts et Sciences

---

*Cette thèse intitulée*  
**Comportements de l'enfant d'âge préscolaire suite à un traumatisme crânio-cérébral  
léger**

*Présentée par*  
**Charlotte Gagner**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Arnaud Saj**  
Président-rapporteur

**Miriam H. Beauchamp**  
Directeur de recherche

**Jérôme Gauvin-Lepage**  
Membre du jury

**Simon Beaulieu-Bonneau**  
Examineur externe

## Résumé

Le traumatisme crânio-cérébral (TCC) pédiatrique représente l'une des causes principales de handicap chez les enfants à travers le monde. Parmi la gamme de conséquences documentées suite au TCC pédiatrique, les problèmes de comportement seraient très répandus et toucheraient particulièrement les enfants blessés à un jeune âge. En effet, le cerveau en plein développement pourrait s'avérer hautement vulnérable aux effets d'une atteinte cérébrale. Cependant, en ce qui concerne les formes plus légères de TCC (TCC léger; TCCL ou « commotion cérébrale »), les évidences restent mitigées. Alors que certaines études montrent peu, voire aucune manifestation comportementale du TCCL chez le jeune enfant, d'autres études révèlent des difficultés plus significatives et persistantes. L'objectif principal de la présente thèse était de caractériser les conséquences comportementales du TCCL chez l'enfant d'âge préscolaire ( $\leq 5$  ans).

La thèse est composée de trois articles empiriques. L'objectif du premier article était d'investiguer la présence de comportements internalisés et externalisés chez l'enfant six mois post-TCCL. Un deuxième objectif était d'identifier les caractéristiques préexistantes de l'enfant et de sa famille, ainsi que les variables liées à la blessure, susceptibles de prédire la présence de difficultés comportementales post-TCCL. L'échantillon comprenait 229 enfants âgés entre 18 et 60 mois, répartis en trois groupes : enfants ayant subi un TCCL ( $n = 86$ ), enfants avec une blessure orthopédique ( $n = 62$ ) et enfants contrôles en bonne santé ( $n = 81$ ). Les résultats révèlent que les enfants d'âge préscolaire ayant subi un TCCL présentent davantage de comportements internalisés et externalisés que leurs pairs six mois après l'accident. En outre, la présence de

difficultés comportementales pré-morbides, de même qu'un niveau plus élevé de détresse maternelle, prédisent davantage de difficultés comportementales six mois post-TCCL.

Le deuxième article visait à caractériser les changements longitudinaux de ces comportements internalisés et externalisés observés à six mois post-TCCL. Les résultats indiquent que les difficultés comportementales observées à six mois post-TCCL persistent jusqu'à 30 mois après la blessure. Bien qu'à l'échelle du groupe, les résultats demeurent dans les limites des normes attendues pour l'âge, il existe un sous-groupe d'enfants ayant subi un TCCL qui présente des difficultés qui sont cliniquement significatives et qui persistent au long cours.

Le troisième article visait à explorer l'association entre la présence d'un polymorphisme commun du gène BDNF (Val66Met), impliqué dans les mécanismes de plasticité cérébrale, et la présence de comportements internalisés et externalisés post-TCCL, au sein de cette même cohorte d'enfants d'âge préscolaire. Les résultats indiquent un effet protecteur du polymorphisme Val66Met sur les comportements internalisés observés six mois après l'accident, spécifique au groupe d'enfants ayant subi un TCCL.

Les résultats issus de cette thèse permettent de mieux comprendre les conséquences comportementales du TCCL préscolaire, la trajectoire longitudinale des manifestations comportementales et la contribution de certains facteurs propres à l'enfant et à son environnement familial. Ultimement, cette thèse pourrait contribuer à préciser les orientations ministérielles concernant la prise en charge clinique du TCCL chez le jeune enfant et à mieux outiller les cliniciens œuvrant auprès de cette population vulnérable.

**Mots-clés :** Traumatisme crânio-cérébral, commotion cérébrale, enfants, pédiatrie, période préscolaire, comportements, trajectoires longitudinales, génétique, BDNF.

## **Abstract**

Pediatric traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of long-term disability in children and adolescents worldwide. Amongst the wide array of consequences known to occur after pediatric TBI, behavioral impairments are among the most widespread and may particularly affect children who sustain injury early in the course of development (i.e., before the age of 6 years). Indeed, recent evidence suggest that the developing brain could be highly vulnerable to injury due to neurobiological and developmental particularities. When it comes to pediatric mild TBI (mTBI or “concussion”), which represents the vast majority of TBI cases in children, there is mixed evidence regarding the extent and chronicity of behavioral consequences. While some studies show little or no evidence of behavioral changes after mTBI sustained in the early years of life, others document persistent behavioral consequences. There is a paucity of studies focusing on early TBI, which likely contributes to the heterogeneity of findings. The overarching aim of this thesis was to characterize behavioral consequences of mTBI sustained in early childhood (i.e., between 18 and 60 months old).

The thesis is composed of three empirical articles. The aim of the first article was to document the presence of internalizing and externalizing behavior problems six months after preschool mTBI. A second objective was to identify pre-existing child and family characteristics, as well as injury-related variables that could predict behavioral outcome. The sample consisted of 229 children recruited to one of three participant groups: mild TBI (mTBI;  $n = 86$ ), orthopedic injury (OI;  $n = 62$ ) and typically developing children (TDC;  $n = 81$ ). The results indicate that children who sustain preschool mTBI exhibit more internalizing and externalizing problems than their peers six months post-injury. Results also show that pre-injury behavioral problems, as well as higher levels of maternal distress, predict poorer post-TBI

behavioral functioning.

The second article intended to characterize longitudinal changes in behavioral outcome over 30 months post-injury in the same cohort of preschoolers. Results indicate that the higher rates of internalizing and externalizing symptoms observed in the mTBI group at six months post-injury persist up to 30 months post-injury. Although at the group level, results remain within the expected age norms, there is evidence of a subgroup of children with mTBI who present clinically significant behavioral symptoms, even in the long-term.

The third article aimed to explore the association between the presence of a common and naturally occurring polymorphism of the BDNF gene (Val66Met), known to be involved in neuroplasticity mechanisms, and behavioral problems after preschool mTBI. Results indicate a protective effect of the Val66Met polymorphism on internalizing symptoms observed at six months post-injury, specific to the mTBI group.

Taken together, these findings further our understanding of the behavioral consequences of mTBI in early childhood, the trajectory of recovery and factors that are associated with behavioral difficulties after early TBI. Ultimately, this thesis could contribute to the development of ministerial guidelines for the clinical management of mTBI in young children and support the efforts of clinicians working with this vulnerable population.

**Keywords:** Traumatic brain injury, concussions, children, pediatric, preschool period, behaviors, longitudinal trajectories, genetic, BDNF.

# Table des matières

|  |      |
|--|------|
| RÉSUMÉ .....   | I    |
| ABSTRACT .....   | III  |
| TABLE DES MATIÈRES .....   | V    |
| LISTE DES TABLEAUX.....  | VII  |
| LISTE DES FIGURES .....  | VIII |
| LISTE DES SIGLES.....  | IX   |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS.....  | X    |
| REMERCIEMENTS.....   | XI   |
| INTRODUCTION .....   | 1    |
| Position du problème .....   | 1    |
| Prévalence et pathophysiologie du TCC .....                                    | 3    |
| Spécificités du TCC chez le jeune enfant .....                                 | 5    |
| Conséquences générales du TCC pédiatrique .....                                | 11   |
| Conséquences comportementales du TCC pédiatrique.....                          | 14   |
| Variabilité interindividuelle et prédicteurs de la récupération post-TCC ..... | 23   |
| Objectifs et hypothèses .....  | 31   |
| Considérations méthodologiques générales de la thèse .....                     | 32   |
| ARTICLE 1 .....  | 37   |
| ARTICLE 2.....   | 68   |
| ARTICLE 3.....   | 99   |

|  |     |
|--|-----|
| DISCUSSION GÉNÉRALE .....                            | 130 |
| Retour sur les objectifs principaux de la thèse..... | 130 |
| Retour sur les articles 1 et 2 .....                 | 131 |
| Retour sur l'article 3 .....                         | 140 |
| Retombées cliniques et sociétales .....              | 145 |
| Forces et limites de la thèse .....                  | 150 |
| Avenues pour la recherche future .....               | 152 |
| Conclusions.....                                     | 155 |
| RÉFÉRENCES .....                                     | 157 |
| ANNEXE .....   | I   |



# Liste des tableaux

## Article 1

- Table 1. Participants' sociodemographic and descriptive characteristics
- Table 2. Zero-order correlations in the mTBI group among relevant study variables
- Table 3. Injury-related characteristics

## Article 2

- Table 1. Participants' sociodemographic and descriptive characteristics
- Table 2. Injury-related characteristics
- Table 3. Results of the linear mixed-model analyses on CBCL scores

## Article 3

- Table 1. Participants' sociodemographic and descriptive characteristics

## Annexe

- Table 1. Details of the 24 articles retained for systematic review
- Table 2. Potential risk of bias of the 24 articles included for systematic review

# Liste des figures

## Introduction

- Figure 1. Distribution des cas de blessures cérébrales chez des enfants et adolescents
- Figure 2. Développement du cerveau humain
- Figure 3. Estimation du nombre moyen de symptômes post-commotionnels rapporté par les parents chez les enfants ayant subi un TCCL et ceux ayant subi une BO
- Figure 4. Représentation schématique de la récupération dans divers domaines fonctionnels après un traumatisme crânien chez l'enfant
- Figure 5. Facteurs influençant la récupération après un TCC chez l'enfant

## Article 1

- Figure 1. Recruitment and follow-up flowchart for the mTBI and OI groups
- Figure 2. Recruitment and follow-up chart of the TDC
- Figure 3. Mean raw scores on the CBCL internalizing and externalizing scales at T1

## Article 2

- Figure 1. Recruitment and follow-up flowchart
- Figure 2. Trajectories of internalizing problems
- Figure 3. Trajectories of externalizing problems

## Article 3

- Figure 1. Recruitment and follow-up flowchart for the mTBI and OI groups
- Figure 2. Recruitment and follow-up chart for the TDC
- Figure 3. Internalizing scores by groups and genotype at T1 and T2

## Annexe

- Figure 1. Flow chart documenting process of article selection for review

## Liste des sigles

ANOVA : Analysis of Variance

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

BO : Blessure Orthopédique

CBCL : Child Behavior Checklist

CRF : Case Report Form

ED : Emergency Department

FBII : Family Burden of Injury Interview

FAD : Family Assessment Device

GCS : Glasgow Coma Scale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LOC : Loss of Consciousness

mTBI : Mild Traumatic Brain Injury

NGF : Nerve Growth Factor

OI : Orthopedic Injury

PCS-I : Postconcussive Symptom Interview

PSI : Parenting Stress Index

SES : Socioeconomic Status

TBI : Traumatic Brain Injury

TCC : Traumatisme Crânio-cérébral

TCCL : Traumatisme Crânio-cérébral Léger

TDC : Typically Developing Children

## Liste des abréviations

c.-à-d. C'est-à-dire

e.g. For example

i.e. That is

p.ex. Par exemple

## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier les familles ayant participé au projet LION, ainsi que le personnel médical ayant assuré le recrutement au CHU Sainte-Justine, sans qui ce projet de thèse n'aurait pas été possible. J'aimerais également remercier les Fonds de recherche du Québec – Santé, la Fondation du CHU Sainte-Justine et la Faculté des Études Supérieures de l'Université de Montréal, pour leur soutien financier pendant mon doctorat.

Un énorme merci à Miriam Beauchamp, une directrice de recherche hors pair. Miriam, je me considère extrêmement chanceuse d'avoir pu cheminer sous ta direction et de t'avoir eu comme mentor ces dernières années. Si tu savais comme tes mots d'encouragements et tes félicitations, tout au long de mon parcours et en particulier pendant les derniers mois, ont joué un rôle énorme dans ma motivation. Ton enthousiasme est contagieux et la valeur que tu accordes à mes idées et à mes réflexions ont rendu mon cheminement tellement stimulant et agréable. Nos échanges et nos rencontres me manqueront beaucoup.

Je tiens également à remercier toutes les superviseuses cliniques que j'ai eu la chance de côtoyer durant mon parcours doctoral. Un merci particulier à Nadia Lessard, pour toutes les opportunités d'apprentissage et la confiance que tu m'accordes. Je me considère choyée d'avoir l'opportunité de me développer à tes côtés en tant que clinicienne.

Merci à tous mes collègues du laboratoire ABCs. Je suis particulièrement reconnaissante pour les amitiés précieuses qui sont nées dans ce laboratoire, mais qui ne s'y limitent pas : Carola, Catherine, Cindy, Gabrielle, Hélène et Marilou. Je tiens également à souligner la contribution de Fanny Dégeilh à ma thèse, pour son aide statistique et ses explications

pédagogiques fort utiles. Merci Cath pour ton amitié et pour ton soutien constant ces dernières années, que ce soit au niveau statistique, informatique, culinaire, moral ou autre.

Un merci tout spécial à John, pour ton amitié et ton support inébranlable. Merci d'avoir été mon bras droit pendant tant d'années, et de continuer à croire en moi et à m'encourager à chaque occasion. Merci également à Caroline A., Caroline C., Félix, Frédérique, Gaëlle, Jessica, Laura & Marc, Marielle, Noémie, et tous les autres, pour votre amitié et votre soutien moral. Merci à Kevin pour ta présence et tes encouragements dans les derniers milles.

Je garde mes remerciements les plus significatifs pour la fin : Béatrice, Elliot, Fannie, mamie Nicole et mes parents adorés, Annie et Sylvain. Maman et papa, merci pour votre amour inconditionnel, votre présence attentionnée et bienveillante, votre soutien et vos encouragements, qui m'auront permis de mener à terme ce long parcours universitaire, épanouie et empreinte de fierté.

# Introduction

## Position du problème

Le traumatisme crânio-cérébral (TCC) est le résultat d'un dommage cérébral causé par un coup direct ou indirect à la tête, qui provoque un contact, un effet de coup-contrecoup et/ou une rotation du cerveau à l'intérieur de la boîte crânienne (Menon, Schwab, Wright, & Maas, 2010). Il représente l'une des causes les plus fréquentes de mortalité et de handicap chez les enfants et les adolescents à travers le monde. Sa prévalence est telle que le TCC est désormais présenté comme un problème de santé aux proportions épidémiques (Congeni, 2009; Corrigan, Selassie, & Orman, 2010; Dewan et al., 2018). De plus, le traumatisme crânio-cérébral léger (TCCL; communément appelé « commotion cérébrale ») est reconnu comme un sérieux problème de santé publique. Parmi la gamme de conséquences documentées après un TCC pédiatrique (c.-à-d. qui survient avant l'âge de 18 ans), les problèmes comportementaux sont parmi les plus fréquents, avec des taux de prévalence allant jusqu'à 50 % selon les études (*cf.* revue systématique de Li & Liu, 2013).

Les enfants d'âge préscolaire ( $\leq 5$  ans) constituent un groupe hautement à risque de subir un TCC et le cerveau immature serait particulièrement vulnérable aux conséquences d'une telle blessure cérébrale (Anderson, Catroppa, Morse, Haritou, & Rosenfeld, 2005), en raison de plusieurs considérations neuro-anatomiques et développementales (*cf.* section « Spécificités du TCC chez le jeune enfant »). Certaines données probantes révèlent d'ailleurs une prévalence accrue de problèmes de comportement lorsque le TCC survient dans les premières années de vie (Emery et al., 2016), une période durant laquelle s'opèrent déjà plusieurs changements neurologiques et comportementaux dans le cadre du développement normal. L'émergence de

problèmes de comportement en bas âge est préoccupante, en raison du fait que les difficultés comportementales chez l'enfant d'âge préscolaire sont robustement associées au développement de problèmes de conduite et de santé mentale à l'adolescence et à l'âge adulte (Caspi, Moffitt, Newman, & Silva, 1996; Emond, Ormel, Veenstra, & Oldehinkel, 2007). En dépit de ces considérations, il y a une nette sous-représentation des enfants d'âge préscolaire dans la littérature sur le TCC pédiatrique. Ceci peut être lié, en partie, aux défis méthodologiques inhérents à l'évaluation des enfants en bas âge et au fait que les manifestations comportementales chez ces enfants peuvent ne pas être apparentes immédiatement après la blessure, mais plutôt émerger au long cours, au fur et à mesure que les exigences sociales et environnementales se complexifient. Le tout considéré, des études additionnelles, en particulier avec un devis longitudinal, s'avèrent essentielles afin de documenter la présence et la trajectoire développementale des conséquences comportementales après un TCC en bas âge.

Par ailleurs, les résultats issus des études existantes sur les conséquences possibles du TCC pédiatrique sont difficiles à réconcilier, voire parfois contradictoires. Ceci est le reflet de différences méthodologiques, mais aussi du fait que le fonctionnement de l'enfant suite à un TCC relève d'une interaction complexe entre des variables neurologiques, liées à la blessure cérébrale, et des variables non-neurologiques, propres à l'enfant et à son environnement. Parmi ces variables, on retrouve certaines prédispositions génétiques de l'enfant, susceptibles d'influencer l'efficacité des mécanismes de plasticité cérébrale et par conséquent, le pronostic post-TCC. Le gène BDNF est particulièrement digne d'intérêt, puisqu'il joue un rôle important dans ces mécanismes de plasticité cérébrale. Or, les études génétiques associant ce gène et le fonctionnement post-TCC ont uniquement été réalisées auprès d'adultes. Les résultats de ces



études peuvent difficilement être appliqués aux jeunes enfants, en raison des particularités inhérentes au cerveau en plein développement.

La présente thèse a pour objectif principal de décrire le comportement de l'enfant d'âge préscolaire ayant subi un TCCL, la forme la plus fréquente de TCC pédiatrique. Le but est également de décrire la trajectoire longitudinale d'éventuelles manifestations comportementales post-TCCL et d'évaluer le rôle potentiel de certaines variables inhérentes à la blessure cérébrale, à l'environnement familial et à l'enfant lui-même.

## **Prévalence et pathophysiologie du TCC**

Le traumatisme crânio-cérébral (TCC) est souvent qualifié de problème de santé aux proportions épidémiques (Dewan et al., 2018), en raison de sa prévalence particulièrement élevée. Des études épidémiologiques conduites aux États-Unis et en Nouvelle-Zélande estiment que l'incidence annuelle du TCC serait de 500 - 800: 100,000 personnes (Feigin et al., 2013; Rutland-Brown, Langlois, Thomas, & Xi, 2006). Une étude conduite en 2012 par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a révélé qu'au Québec, 3 607 hospitalisations attribuables à un TCC d'origine non intentionnelle avaient été répertoriées en 2009, ce qui correspond à un taux de 43 hospitalisations attribuables à un TCC par 100 000 personnes. Dans le spectre des blessures traumatiques, le TCC représente la cause principale de décès et d'invalidité avec les lésions médullaires (Rubiano, Carney, Chesnut, & Puyana, 2015), ce qui en fait un sérieux problème de santé publique (Cassidy et al., 2004). Le TCC est généralement défini par un dommage cérébral induit par un transfert d'énergie d'une source externe vers le crâne et les structures sous-jacentes (Mustafa & Al-Shboul, 2013). Suite à ce transfert d'énergie, trois forces biomécaniques sont impliquées : l'accélération, la décélération et la rotation du cerveau à l'intérieur de la boîte crânienne. On peut alors qualifier le dommage tissulaire comme

résultant d'un dommage primaire ou d'un dommage secondaire. Le dommage primaire correspond à une modification mécanique des structures cérébrales survenant directement au moment de l'impact. Une fracture du crâne ou un dommage à un faisceau d'axones en sont des exemples. Les lésions peuvent être circonscrites à une région cérébrale (lésion focale) ou toucher plusieurs régions, par exemple dans le cas de lésions multifocales ou de lésions axonales diffuses. Ces dernières sont caractérisées par une atteinte de la matière blanche suite à un mouvement rotatif du cerveau à l'intérieur de la boîte crânienne, causant un étirement et une rupture axonale à travers le cerveau. En général, les dommages touchent plus d'une structure cérébrale et peuvent être plus ou moins vastes, dépendamment de la force d'impact. Les dommages secondaires, quant à eux, réfèrent aux dommages qui sont indirectement provoqués par le coup à la tête et qui se développent suite au coup initial. Par exemple, la mort cellulaire provoquée par la réduction graduelle du transport de l'oxygène vers les neurones (hypoxie cellulaire) ou par l'augmentation de la pression intracrânienne dans les heures suivant l'impact en est un exemple (Mustafa & Al-Shboul, 2013). Aux dommages primaires et secondaires, s'ajoute une cascade neuro-métabolique complexe qui survient sur une période de quelques jours à plusieurs semaines suivant l'accident et qui met en péril la survie des neurones (Barkhoudarian, Hovda, & Giza, 2011).

Le TCC se décline en trois niveaux de sévérité, soit léger, modéré ou sévère. Plusieurs caractéristiques peuvent être prises en compte pour déterminer du niveau de sévérité. On retient notamment la durée de la perte ou de l'altération de conscience, la durée de l'amnésie post-traumatique, la présence de lésions objectivées (fracture ou lésion intracrânienne), le résultat à l'examen neurologique (présence de signes focaux) et le score obtenu à l'échelle de coma de Glasgow (Glasgow Coma Scale, GCS; Teadale & Jennett, 1974). Cette dernière consiste en une

échelle de 15 points, dont le score est établi en fonction de trois critères, soit l'ouverture des yeux (échelle de 4 points de *nulle* à *spontanée*), la réponse motrice (échelle de 5 points de *nulle* à *normale*) et la réponse verbale (échelle de 6 points de *nulle* à *aux ordres*). Un score égal ou inférieur à 8 correspond à une blessure sévère, un score variant de 9 à 12 correspond à une blessure modérée et un score variant de 13 à 15 correspond à une blessure légère. Le TCCL dit « complexe » correspond à une blessure légère conformément au score obtenu à l'échelle de Glasgow, mais associée à un résultat « positif » à l'examen d'imagerie cérébrale (c.-à.-d. à la présence d'une lésion intracrânienne visible aux examens cliniques en neuro-imagerie).

Il importe toutefois de préciser que le score au GCS s'avèrerait une mesure peu sensible et discriminative dans le spectre des blessures mineures, le score ne variant que de 13 à 15 et ne permettant pas de rendre compte de certains symptômes caractéristiques d'une blessure légère (p.ex. : amnésie post-traumatique et diminution de l'état d'éveil sans perte de conscience). En outre, même dans le spectre des blessures sévères, le score au GCS aurait peu de valeur prédictive après un TCC chez l'enfant, notamment en ce qui concerne le fonctionnement neuropsychologique à plus long-terme (Lieh-Lai et al., 1992). Faute de mesures alternatives universellement reconnues et adaptées aux jeunes enfants, le GCS est encore largement utilisé en clinique, de même que dans la quasi-totalité des études sur le TCC pédiatrique.

## **Spécificités du TCC chez le jeune enfant**

**Prévalence et considérations anatomiques.** Le risque de TCC est extrêmement élevé chez les enfants d'âge préscolaire (Figure 1) (Crowe, Babl, Anderson, & Catroppa, 2009).

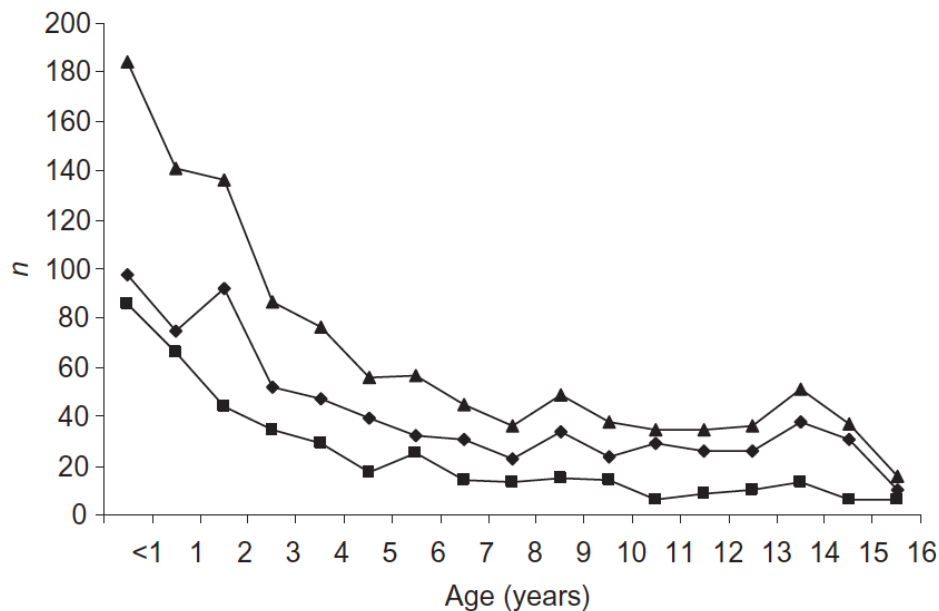


Figure 1. Distribution des cas de blessures cérébrales chez des enfants et des adolescents, selon les registres des présentations à l'urgence au Royal Childrens Hospital (Melbourne, Australie) sur une période de 12 mois : (♦) Garçons, (■) filles et (■) total. Reproduite de Crowe et al. (2009).

En effet, les registres des urgences hospitaliers indiquent que les enfants de moins de cinq ans ont les taux de fréquentation les plus élevés en cas de blessure cérébrale soupçonnée, la cause principale étant les chutes de leur propre hauteur ou des bras de leur parent (Crowe, Anderson, Catroppa, & Babl, 2010; Crowe et al., 2009; Hawley et al., 2013; Hawley, Ward, Long, Owen, & Magnay, 2003). Conformément à ces statistiques, des études ayant suivi des cohortes d'enfants depuis la naissance révèlent que les enfants âgés entre 0 et 5 ans constitueraient effectivement un groupe à haut risque de subir un TCC avec un taux annuel de 1,85 pour 100 enfants, comparativement à un taux inférieur à 1,17 dans les autres groupes d'âge pédiatriques (McKinlay et al., 2008).

Différentes raisons anatomiques rendent les jeunes enfants plus à risque que les adultes de subir une blessure cérébrale. Environ la moitié de la croissance du volume du cerveau

s'effectue au cours de la première année de vie et atteint environ 75% de sa taille adulte avant la fin de la deuxième année (Huelke, 1998). Cette croissance très rapide fait en sorte que le ratio du poids de la tête comparativement à celui du reste du corps est disproportionné. Ceci rend plus difficile le contrôle des mouvements de la tête, d'autant plus que les ligaments et muscles cervicaux du jeune enfant sont beaucoup plus faibles que ceux de l'adulte (Huelke, 1998). Ainsi, en cas d'accident, le cou de l'enfant parvient plus difficilement à atténuer la force mécanique appliquée à la tête, augmentant les risques de blessure cérébrale.

En outre, plusieurs auteurs suggèrent maintenant que les dommages cérébraux résultant d'un TCC chez le jeune enfant seraient généralement plus graves que chez l'adulte. En effet, le cerveau est moins bien protégé en cas de choc puisque le liquide céphalo-rachidien est moins abondant et que les tissus cérébraux sont moins myélinisés. La teneur en eau du cerveau est aussi plus élevée, les os du crâne sont plus minces et les sutures peuvent ne pas être complètement ossifiées, ce qui rend le cerveau moins compressible. Ceci augmente les risques de fracture du crâne, d'atteintes diffuses et d'élévation de la pression intracrânienne suite à l'impact (Giza, 2006; Noppens & Brambrink, 2004). Enfin, le cerveau de l'enfant répond aussi avec plus d'œdème et d'hématomes sous-duraux que celui de l'adulte (Aldrich et al., 1992).

**Considérations développementales.** Au-delà des considérations anatomiques qui rendent les enfants en bas âge plus à risque de subir des dommages cérébraux, plusieurs considérations développementales font en sorte que la survenue d'une blessure cérébrale à un âge précoce est susceptible d'entraîner des atteintes fonctionnelles plus importantes qu'à l'âge adulte (Anderson et al., 2005). Cette « théorie de la vulnérabilité » s'oppose à une conception plus traditionnelle ; la « théorie de la plasticité », aussi connue sous le nom de « Kennard effect ». Cette dernière conception propose une relation linéaire négative entre l'âge au moment de la

lésion cérébrale et la récupération (Dennis, 2010). En ce sens, selon les principes de la théorie de la plasticité, la capacité du cerveau à se réorganiser diminuerait avec la maturation des réseaux neuronaux, et donc, une blessure cérébrale survenant à l'âge adulte serait plus redoutable qu'une blessure cérébrale précoce.

À l'inverse, selon la théorie de la vulnérabilité, il existerait en bas âge des périodes sensibles pour le développement des fonctions neurocognitives, en lien avec une séquence relativement normale/prédéterminée de la maturation cérébrale. Il faut savoir que le développement cérébral dans les premières années de vie se produit à un rythme très accéléré (Figure 2). En effet, les changements les plus marqués se produisent avant l'âge de 5 ans (Giedd et al., 1999) et s'opèrent par l'entremise de différents processus cellulaires et neuronaux, tels que : la neurogenèse (formation de nouveaux neurones), la synaptogenèse (formation de nouvelles connexions/synapses), la croissance axonale et dendritique, la myélinisation (formation d'une gaine de myéline autour des fibres nerveuses), la mort cellulaire (processus normal d'apoptose) et l'élagage synaptique (processus normal d'élimination des synapses). Ces processus se chevauchent et s'amplifient mutuellement au fur et à mesure de l'exposition expérientielle de l'enfant et permettent le développement des fonctions cérébrales et cognitives, telles que les habiletés sensorielles et motrices, la compréhension et la production du langage et les fonctions cognitives de plus haut niveau (p.ex. : raisonnement, comportements orientés vers un but, capacités d'autorégulation).

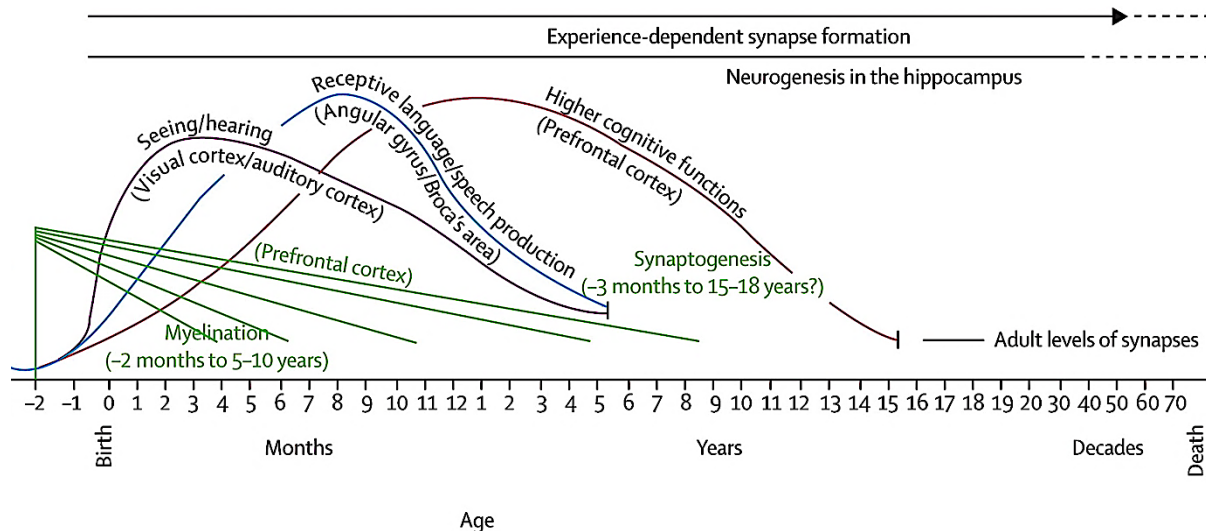


Figure 2. Développement du cerveau humain. Reproduite de Thompson et Nelson (2001).

La survenue d'une blessure cérébrale traumatique, telle qu'un TCC, est susceptible de perturber ces différents processus, ce qui peut compromettre la séquence normale/prédéterminée du développement cérébral et avoir des répercussions à long terme sur la capacité structurelle et fonctionnelle du cerveau (Grantham-McGregor et al., 2007). Ces atteintes structurelles et fonctionnelles sont susceptibles de compromettre le développement normal des habiletés neurocognitives sous-jacentes (Anderson, Spencer-Smith, & Wood, 2011) et d'entraîner des déficits cumulatifs, en raison du plus petit répertoire d'habiletés acquis à cet âge (Anderson, Catroppa, Morse, Haritou, & Rosenfeld, 2000). En effet, les jeunes enfants ont peu d'habiletés bien établies et consolidées, et la survenue d'une blessure cérébrale précoce peut perturber ces habiletés en émergence. Le tout peut contribuer à ce qu'un écart se creuse entre les enfants ayant subi un TCC et leurs pairs, au fur et à mesure qu'ils avancent dans leur développement et qu'ils sont confrontés à des défis comportementaux, sociaux et scolaires de plus en plus importants.

**Cerveau en développement et mécanismes de plasticité cérébrale.** Dans le contexte du développement normal, les mécanismes de plasticité cérébrale contribuent aux processus

cellulaires et neuronaux susmentionnés qui permettent la maturation structurelle et fonctionnelle du cerveau, au fil de l'exposition expérientielle et des apprentissages. Parmi les acteurs principaux de la plasticité cérébrale, on retrouve notamment la potentialisation à long terme, un processus qui s'opère via le renforcement durable des synapses entre deux neurones qui sont activés simultanément (Bliss & Collingridge, 1993). Dans le contexte d'une atteinte cérébrale, qu'elle soit focale ou diffuse, des mécanismes d'une plasticité cérébrale dite « post-lésionnelle » entrent en jeu et permettent une modification de l'organisation structurelle (histologique et anatomique) et fonctionnelle du cerveau, en réponse au traumatisme (Deroide, Nih, Dinh, Lévy, & Kubis, 2010).

Toutefois, il faut savoir que le caractère bénéfique de la plasticité cérébrale n'est pas universel et dépend du type de stimulus ou d'événement qui suscite ces mécanismes. En effet, après une blessure cérébrale diffuse dans un cerveau en pleine maturation, il s'ensuit une réponse physiologique qui peut donner lieu à des mécanismes d'une plasticité cérébrale dite « altérée » (Giza & Prins, 2006). Ceux-ci ont surtout été mis en évidence par des études animales et concernent des anomalies dans la neurotransmission et la réponse moléculaire, des perturbations de la connectivité neuronale et des processus anormaux de mort cellulaire, de par une plus grande sensibilité à l'excitotoxicité. Par conséquent, selon certains auteurs, la vulnérabilité du jeune cerveau face au TCC reposerait aussi sur son potentiel de plasticité cérébrale augmentée, dans un contexte où des mécanismes d'une plasticité cérébrale « altérée » pourraient entrer en jeu suite au TCC, lesquels seraient plus délétères que bénéfiques pour la récupération. Ceci pourrait contribuer à expliquer pourquoi les jeunes enfants ont un meilleur potentiel de plasticité cérébrale que les adultes, et paradoxalement, présentent des difficultés fonctionnelles plus importantes suite à un TCC (Anderson et al., 2005; Giza & Prins, 2006).



## Conséquences générales du TCC pédiatrique

Sur l'ensemble du spectre de gravité, le TCC pédiatrique est associé à un large éventail de conséquences sur les plans neuro-anatomique, cognitif, comportemental, social et adaptatif. L'étendue des conséquences suit généralement une relation dite « dose-réponse » avec le niveau de sévérité de la blessure (Anderson et al., 2005; Anderson, Morse, Catroppa, Haritou, & Rosenfeld, 2004). Ainsi, les blessures cérébrales légères sont généralement associées à des difficultés plus subtiles et transitoires, bien que certains facteurs de risque puissent les aggraver (*cf.* section « Variabilité interindividuelle et prédicteurs de la récupération post-TCC »), alors que les blessures cérébrales sévères peuvent être associées à des séquelles importantes entraînant un impact fonctionnel notoire à long terme.

**Manifestations aiguës et subaiguës.** D'entrée de jeu, la survenue d'un TCC est susceptible d'entraîner un éventail de manifestations aiguës, dont la nature et l'intensité dépendront souvent de la gravité du TCC et de la localisation des dommages cérébraux qui en résultent. Dans le cas de blessures plus légères, ces manifestations sont décrites en termes de « symptômes post-commotionnels », lesquels peuvent se présenter sous forme de symptômes physiques (p.ex. : céphalées, nausées, vertiges, fatigue, trouble du sommeil, baisse de la coordination, sensibilité aux sons et à la lumière), cognitifs (p.ex. : problèmes de mémoire, trouble de l'attention, lenteur de traitement de l'information) ou psychologiques (p.ex. : labilité, irritabilité, anxiété, apathie). Ceux-ci peuvent se manifester immédiatement après l'accident, ou émerger au fil des jours qui suivent. Les symptômes post-commotionnels tendent généralement à diminuer au fil des semaines et rares sont les enfants qui conservent des symptômes au-delà de trois mois (Figure 3) (Taylor et al., 2010; Zemek et al., 2016). Au-delà des symptômes

présents en phase aiguë et sub-aiguë suite à l'accident, le TCC est susceptible d'engendrer des conséquences à plus long-terme sur les plans neurocognitifs et comportementaux.

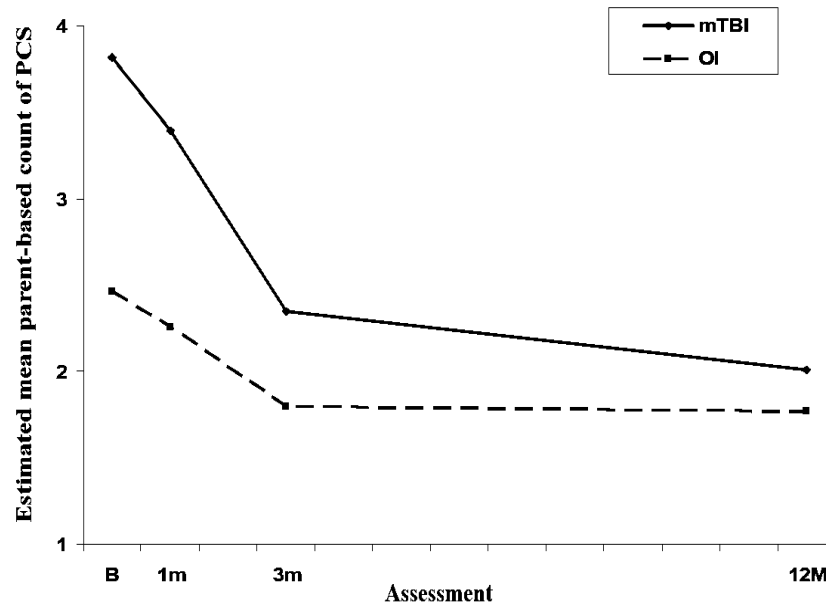


Figure 3. Estimation du nombre moyen de symptômes post-commotionnels rapporté par les parents chez les enfants ayant subi un TCC et ceux ayant subi une blessure orthopédique. Figure tirée de Taylor et al. (2010).

### **Conséquences neurocognitives du TCC pédiatrique au travers du spectre de gravité.**

Au plan neuro-anatomique, des études ont démontré que la survenue d'un TCC sévère pendant l'enfance était associée, au long cours, à une réduction des volumes totaux de matière grise et de matière blanche, à une circonférence occipito-frontale plus petite, à des altérations de la microarchitecture de la matière blanche, à une atrophie hippocampique et à des volumes plus importants au niveau de l'amygdale (Beauchamp, Ditchfield, et al., 2011; Tasker et al., 2005). Des particularités neuro-anatomiques ont été identifiées chez l'enfant même après un TCC léger (Beauchamp et al., 2013; Beauchamp, Ditchfield, et al., 2011; Wilde et al., 2008), au moyen de protocoles de recherche utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de diffusion et

l'imagerie de susceptibilité magnétique (SWI pour *Susceptibility Weighted Imaging*). Cette dernière technique, relativement récente, constitue une technique d'IRM à haute résolution et plus sensible que l'imagerie conventionnelle pour détecter la présence de microhémorragies et de microlésions suite à des blessures cérébrales plus légères. Cette technique pourrait également s'avérer une mesure prometteuse pour contribuer à prédire le fonctionnement cognitif à court terme après un TCC pédiatrique (Beauchamp et al., 2013).

La survenue d'un TCC pendant l'enfance peut aussi altérer le développement des habiletés cognitives (Anderson, Catroppa, Morse, Haritou, & Rosenfeld, 2009; Beauchamp, Catroppa, et al., 2011; Ryan et al., 2014; Taylor et al., 2008). Des études ayant utilisé les échelles de Wechsler (Allen, Thaler, Donohue, & Mayfield, 2010; Donders & Janke, 2008; Donders & Warschausky, 1997; Rackley, Allen, Fuhrman, & Mayfield, 2012) ont démontré que les enfants ayant subi un TCC léger complexe, modéré ou sévère présentent un profil intellectuel assez prototypique. Les indices de compréhension verbale, de raisonnement perceptif et de mémoire de travail seraient diminués, quoique relativement préservés en comparaison avec la vitesse de traitement de l'information qui s'avèrerait particulièrement sensible aux effets d'un TCC. Le fonctionnement exécutif, qui engage différentes fonctions de haut niveau, telles que les capacités de planification/organisation, la flexibilité mentale et les mécanismes d'inhibition, est aussi particulièrement vulnérable aux effets du TCC pédiatrique. Les fonctions exécutives touchées suite à un TCC sont nombreuses et incluent tant les fonctions à la base du contrôle exécutif comme l'inhibition, que les fonctions plus complexes comme la capacité de résolution de problèmes et de planification/organisation (Levin & Hanten, 2005). Ces difficultés exécutives pourraient d'ailleurs expliquer une panoplie de difficultés d'autres ordres, souvent rencontrées après un TCC, telles que les difficultés d'apprentissage et de mémoire (Mandalis, Kinsella, Ong,

& Anderson, 2007), voire même les difficultés comportementales (McDonald, Flashman, & Saykin, 2002). Par exemple, un enfant qui présenterait une moindre efficacité des mécanismes d'inhibition cognitive pourrait avoir plus de difficultés à s'auto-réguler au plan émotionnel et comportemental, donnant lieu à des réactions émotives plus soudaines et intenses de sa part, ou encore à des agirs comportementaux qu'il parvient plus difficilement à freiner. De même, des lacunes en lien avec les capacités de flexibilité mentale pourraient se traduire par une propension à adopter des modes comportementaux plus rigides et/ou persévératifs et une difficulté à changer sa perspective dans une situation conflictuelle.

**Problèmes de sommeil et symptômes de fatigue suite au TCC pédiatrique.** Divers types de difficultés et de troubles touchant le sommeil ont été documentés suite au TCC pédiatrique, et ce, même après des blessures légères (p.ex. : Hilger & Baglaj, 2009; Kaufman et al., 2001). Les problèmes les plus fréquemment rapportés sont la somnolence diurne excessive, le sommeil fragmenté (c.-à-d. la survenue de réveils nocturnes fréquents) et les problèmes d'endormissement. Des rythmies du sommeil (qui surviennent lors de la transition veille-sommeil) et des troubles du rythme circadien ont également été décrits dans des études de cas (Drake, 1986; Patten & Lauderdale, 1992). Une revue systématique de la littérature sur les problèmes de sommeil-éveil et les symptômes de fatigue documentés dans la littérature sur le TCC pédiatrique est présentée en annexe de la présente thèse (Gagner, Landry-Roy, Lainé, & Beauchamp, 2015).

## **Conséquences comportementales du TCC pédiatrique**

Parmi la vaste gamme de conséquences documentées après un TCC pédiatrique, les problèmes de comportement sont parmi les plus répandus, avec des taux de prévalence variant de 10 à 50% selon les études (cf. revue systématique de Li & Liu, 2013). Parmi les différents

types de problèmes comportementaux documentés dans la littérature générale sur le TCC pédiatrique (niveaux de sévérité et groupes d'âge confondus), on retrouve des problèmes internalisés comme des symptômes de dépression et d'anxiété (p.ex. : Fischer, Hannay, Alfano, Swank, & Ewing-Cobbs, 2018; Kirkwood et al., 2000; Laliberté Durish, Pereverseff, & Yeates, 2018; Luis & Mittenberg, 2002), des problèmes externalisés comme de l'agressivité, des comportements impulsifs et des problèmes de conduites (p.ex. : Chapman et al., 2010; Cole et al., 2008; Ilie et al., 2014; Schachar, Levin, Max, Purvis, & Chen, 2004), et des dysfonctions sociales, comme des difficultés dans les habiletés de communication sociale/pragmatique et de résolution de conflits sociaux (p.ex. : Dégeilh, Bernier, Gravel, & Beauchamp, 2018; Hanten et al., 2011; Janusz, Kirkwood, Yeates, & Taylor, 2002; Keck, Creaghead, Turkstra, Vaughn, & Kelchner, 2017; Ryan et al., 2013; Ryan et al., 2016; Yeates et al., 2004). Dans le cas de blessures sévères, des changements de personnalité et l'émergence de nouveaux troubles psychiatriques (*novel psychiatric disorders*) ont aussi été rapportés post-TCC (p.ex. : Bloom et al., 2001; Grados et al., 2008; Max, Koele, Smith Jr, et al., 1998; Max et al., 1997). Dans l'ensemble, la littérature sur les problèmes de comportement après un TCC pédiatrique est assez abondante et des revues thématiques et systématiques ont été réalisées pour synthétiser les résultats (Babikian, Merkley, Savage, Giza, & Levin, 2015; Emery et al., 2016; Garcia, Hungerford, & Bagner, 2015; Keightley et al., 2014; Li & Liu, 2013; Rosema, Crowe, & Anderson, 2012). Certaines conclusions peuvent en être tirées et les plus pertinentes au contexte théorique de la présente thèse sont les suivantes :

- 1) Les problèmes comportementaux sont très fréquents après un TCC pédiatrique et peuvent se présenter sous différentes formes, soit des symptômes internalisés, des

symptômes externalisés, des dysfonctions sociales, des changements de personnalité et l'émergence de nouveaux troubles psychiatriques ;

- 2) Ils suivent généralement une relation dose-réponse avec le niveau de sévérité de la blessure. En ce qui concerne le TCCL, il semble que la majorité des enfants se rétablissent rapidement et que seulement un sous-groupe d'enfants plus vulnérables présente des difficultés comportementales persistantes (*cf.* section « Variabilité interindividuelle et prédicteurs de la récupération post-TCC »). Or, il demeure qu'il y a peu d'études prospectives rigoureuses ayant ciblé le TCC pédiatrique dans sa forme la plus légère et la recherche reste controversée ;
- 3) Les enfants d'âge préscolaire ( $\leq 5$  ans) sont plus à risque de présenter des difficultés psychologiques, comportementales, psychiatriques et sociales suite à un TCC (*cf.* section « Spécificités du TCC chez le jeune enfant ») ;
- 4) Les enfants d'âge préscolaire sont largement sous-représentés dans la littérature sur le TCC pédiatrique.

**Conséquences comportementales du TCCL préscolaire.** Le fait que les jeunes enfants soient particulièrement à risque de présenter des difficultés comportementales post-TCC n'est pas étonnant à la lumière des considérations neuro-anatomiques et développementales décrites ci-haut. Ce constat n'en demeure pas moins préoccupant considérant la prévalence extrêmement élevée de TCC chez les enfants d'âge préscolaire et le fait que les études en psychologie développementale ont établi un lien robuste entre la présence de problèmes de comportement dans la petite enfance et l'émergence de troubles de conduite et de santé mentale à l'adolescence et à l'âge adulte (Caspi et al., 1996; Emond et al., 2007). Malgré ces considérations, il y a une

nette sous-représentation des enfants d'âge préscolaire dans la littérature sur le TCC pédiatrique (Babikian & Asarnow, 2009; Laliberté Durish et al., 2018), en particulier dans sa forme plus légère, qui représente pourtant environ 90% des cas de TCC (Crowe et al., 2009; McKinlay et al., 2008). Qui plus est, les résultats des rares études spécifiques au TCCL préscolaire sont difficiles à réconcilier, voire parfois contradictoires.

*Phase aiguë et post-aiguë (c.-à-d. dans les 12 premiers mois post-TCC).* Dans une étude réalisée auprès de 29 enfants ayant subi un TCC léger à modéré entre 3 et 6 ans (Goldstrohm & Arffa, 2005), les parents ont complété des questionnaires comportementaux (*Child Behavior Checklist*, *Attention Deficit Disorders Evaluation Scale* et *Conners' Global Index*) à deux reprises, soit : 1) au moment du recrutement pour documenter le fonctionnement de l'enfant avant l'accident ; 2) six mois post-accident. Les résultats des enfants ayant subi un TCC étaient comparés à ceux d'enfants contrôles en bonne santé, de même qu'à ceux d'enfants ayant subi une blessure orthopédique (BO), soit une blessure musculo-squelettique qui n'implique pas la tête. L'utilisation d'un tel groupe de comparaison permet d'assurer l'équivalence des groupes en termes des facteurs de risque pré-blessures et de l'expérience de l'accident traumatique (cf. section « Considérations méthodologiques générales de la thèse »). Les résultats de l'étude révèlent que les enfants ayant subi un TCC léger à modéré présentent effectivement plus de difficultés comportementales six mois post-accident que les enfants ayant subi une BO et que les enfants contrôles. Toutefois, en l'absence d'augmentation des problèmes de comportement par rapport à la mesure de fonctionnement pré-blessure, les auteurs concluent que les difficultés comportementales rapportées six mois post-TCC sont vraisemblablement expliquées par des facteurs pré-morbides (c.-à-d. qui étaient déjà présents avant l'accident), plutôt que par des facteurs neurologiques liés à la blessure cérébrale. Il importe toutefois de mentionner la présence

de deux limites méthodologiques de cette étude, soit des petites tailles d'échantillon (variant de 29 à 34 participants selon le groupe), en plus d'un possible biais de sélection dans le groupe TCC, lequel comportait une proportion nettement plus élevée d'enfants ayant bénéficié d'interventions développementales précoces avant la survenue du TCC (p.ex. : orthophonie, ergothérapie et programme *Head Start*), en comparaison avec les deux groupes de comparaison.

De façon similaire, une étude longitudinale réalisée auprès de 35 enfants ayant subi un TCCL entre 3 et 65 mois a révélé que 9 mois après l'accident, les enfants présentent des difficultés socio-émotionnelles (*Ages and Stages Questionnaires: Social-Emotional*) en comparaison avec un groupe contrôle d'enfants en bonne santé, mais que ces difficultés étaient également présentes avant l'accident, tel qu'en témoignent les résultats à la mesure rétrospective du fonctionnement pré-blessure de l'enfant. Cependant, en ce qui concerne les habiletés d'interaction sociale plus spécifiquement, les résultats révèlent un patron d'augmentation des difficultés au fil des 9 mois post-blessure, amenant les auteurs à conclure à la présence d'effets négatifs sérieux du TCCL sur les habiletés d'interactions sociales (Kaldoja & Kolk, 2012).

Une étude récente décrit les trajectoires développementales du fonctionnement socio-émotionnel sur une période de 12 mois, suite à un TCCL subi avant l'âge de 31 mois (Keenan, Presson, Clark, Cox, & Ewing-Cobbs, 2018). Les enfants ayant subi un TCCL étaient combinés avec ceux ayant subi un TCCL complexe ou un TCC modéré dans les analyses. Dans l'ensemble, ce groupe d'enfants suivait une trajectoire de développement normale et était comparable au groupe d'enfants ayant subi une BO. Malgré l'absence de différences de groupes, les auteurs n'excluent toutefois pas la possibilité que les enfants du groupe TCC puissent présenter des difficultés qui pourraient ne pas avoir été détectées avec l'outil utilisé (*Ages & Stages-3 and Ages & Stages: Social-Emotional*). En effet, ils précisent qu'il s'agit d'un outil de



dépistage basé sur les informations rapportées par les parents et largement utilisé par les pédiatres généralistes pour couvrir les principaux paramètres développementaux, mais qui pourrait s'avérer insuffisamment sensible pour détecter les difficultés subtiles que peuvent présenter les enfants ayant subi une blessure cérébrale plus légère.

De façon contrastante, une autre étude incluant 13 enfants ayant subi un TCCL entre 1 à 7 ans, comparés à des enfants contrôles en bonne santé, a démontré une augmentation marquée des problèmes internalisés (tel que rapportés par les parents au *Personality Inventory for Children*) dans les 6 mois post-TCC. Les enfants ayant subi un TCCL présentaient également plus de problèmes externalisés que les enfants contrôles, avec des scores se situant dans la zone jugée à risque (*borderline*) selon les normes d'interprétation clinique propres à l'outil utilisé (Rosema et al., 2015).

À plus long-terme (c.-à-d. plus de 12 mois post-TCC). Une étude ayant suivi longitudinalement une cohorte de 17 enfants de 3 à 7 ans jusqu'à 30 mois post-TCCL n'a pas démontré de difficultés comportementales significatives au *Personality Inventory for Children* et au *Vineland Adaptive Behavior Scale*, et ce, à aucun des trois temps de mesure (Anderson, Catroppa, Morse, Haritou, & Rosenfeld, 2001). Cependant, bien que les différences de groupe n'étaient pas significatives, les enfants ayant subi un TCCL avaient des symptômes qui tendaient à augmenter au passage du temps selon les réponses des parents (plus particulièrement en ce qui concerne les problèmes internalisés/somatiques et sociaux), alors que les enfants du groupe contrôle ont maintenu un profil stable.

Une étude ayant évalué 31 enfants ayant subi un TCCL entre 0 et 2 ans n'a pas démontré de conséquences comportementales du TCCL (*Child Behavior Checklist*) chez ces enfants, en comparaison à des enfants contrôles en bonne santé, alors qu'ils étaient âgés de 3 ans

(Wetherington, Hooper, Keenan, Nocera, & Runyan, 2010). Parmi les explications proposées par les auteurs, on retient que l'absence de différences entre les enfants ayant subi un TCCL et les enfants contrôles relèvent possiblement du fait que les demandes de l'environnement sont peu exigeantes/complexes pour un enfant en si bas âge. Ils ajoutent que certaines difficultés comportementales avérées suite au TCCL pourraient rester latentes jusqu'aux années scolaires, alors que les enfants se voient confier des tâches de plus en plus exigeantes.

De façon très similaire, une étude menée auprès d'une cohorte de 20 enfants ayant subi un TCCL avant l'âge de 3 ans n'a pas non plus trouvé de problèmes comportementaux significatifs 40 mois post-TCC, tels que rapportés par les parents au *Child Behavior Checklist* et au *Social Skills Rating System* (Crowe, Catroppa, Babl, & Anderson, 2012). Toutefois, bien que les différences de groupe n'étaient pas significatives, les scores des enfants ayant subi un TCCL étaient supérieurs à ceux des enfants contrôles (reflétant plus de difficultés), avec des tailles d'effet modérées pour les dimensions réactivité émotionnelle, retrait social, problèmes d'attention et habiletés sociales. Selon les auteurs, les résultats suggèrent des différences *possibles* dans un échantillon plus grand. De plus, à l'instar de Wetherington et al. (2010), ils ajoutent que puisque des problèmes comportementaux/sociaux sont souvent rapportés post-TCC chez des enfants plus âgés, il est possible que des problèmes apparaissent ultérieurement, à mesure que les enfants vieillissent et que les exigences environnementales se complexifient.

Enfin, dans une étude rétrospective (Liu & Li, 2013), des parents d'enfants âgés de six ans ont complété le *Child Behavior Checklist*, puis ont rapporté si leur enfant avait déjà subi une ou des blessures cérébrales « mineures », c.-à-d. qui n'ont pas été accompagnées d'une perte de conscience et qui n'ont pas nécessité d'hospitalisation. Les résultats ont démontré que les enfants dont les parents rapportaient des antécédents de multiples blessures cérébrales mineures

durant la période préscolaire, présentaient plus de problèmes internalisés et externalisés à l'âge de six ans, en comparaison avec des enfants ayant subi une seule ou aucune blessure cérébrale. Toutefois, certaines limites méthodologiques de l'étude empêchent de tirer des conclusions claires, notamment l'absence d'un diagnostic clinique de TCCL pour définir la « blessure cérébrale mineure » et l'absence de mesures pour estimer le fonctionnement comportemental de l'enfant antérieurement aux blessures cérébrales.

*À très long-terme (c.-à-d. à l'adolescence et au début de l'âge adulte).* Une étude épidémiologique longitudinale (cohorte de 1265 enfants suivis depuis la naissance) a démontré qu'à l'âge de 14 à 16 ans, les enfants ayant été hospitalisés pour un TCCL avant l'âge de cinq ans étaient plus susceptibles de présenter des symptômes de : trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, trouble d'opposition avec provocation, abus de substance et trouble de l'humeur (McKinlay, Grace, Horwood, Fergusson, & MacFarlane, 2009). Une seconde étude a été conduite auprès de cette même cohorte d'enfants, afin d'investiguer deux questions additionnelles, soit dans quelle mesure la gravité du TCCL contribue aux symptômes observés à l'adolescence, et quelle est l'évolution développementale de ces symptômes comportementaux pendant la période scolaire et la préadolescence, soit entre les âges de 7 et de 13 ans. Les auteurs ont conclu que : 1) ce sont les cas plus graves de TCCL, soit ceux qui nécessitent une hospitalisation, qui occasionneraient des difficultés persistantes; 2) les déficits peuvent se manifester que plusieurs années après la blessure (McKinlay, Grace, Horwood, Fergusson, & MacFarlane, 2010), d'où l'importance de conduire des devis longitudinaux.

Cependant, dans une étude mentionnée précédemment (Rosema et al., 2015) ayant évalué une cohorte d'enfants en phase aiguë et post-aiguë, puis à très long-terme (jusqu'à 16 ans post-accident), il n'était pas observé de difficultés résiduelles chez les individus ayant subi

un TCCL dans la petite enfance, lorsqu'ils étaient âgés entre 17 et 23 ans. Les auteurs concluent qu'au cours de la transition vers l'âge adulte, la majorité des enfants qui ont subi un TCC pendant la période préscolaire rejoignent une trajectoire normale de développement psychosocial.

**Trajectoire longitudinale des problèmes comportementaux.** Les disparités observées dans les résultats ci-haut mentionnés sont probablement le reflet de limites méthodologiques (p.ex. : petites tailles d'échantillon) et d'un manque d'homogénéité entre les différentes études, en particulier en ce qui concerne les outils de mesure utilisés pour objectiver les problèmes de comportement et le temps écoulé depuis la blessure au moment de l'évaluation. Le manque de devis longitudinaux limite grandement notre compréhension de l'ampleur et de la persistance des atteintes comportementales du TCCL préscolaire. Les devis longitudinaux sont nécessaires, en particulier dans les études qui ciblent : 1) des domaines comportementaux/sociaux ; 2) des enfants blessés à un jeune âge ; 3) des blessures légères dont les conséquences sont d'emblée plus subtiles. En effet, contrairement aux conséquences neurologiques et cognitives qui tendent à se résorber dans les mois suivant la blessure, les difficultés comportementales/sociales pourraient présenter un patron de récupération fort différent, soit un patron d'augmentation au fil du temps (Figure 3).

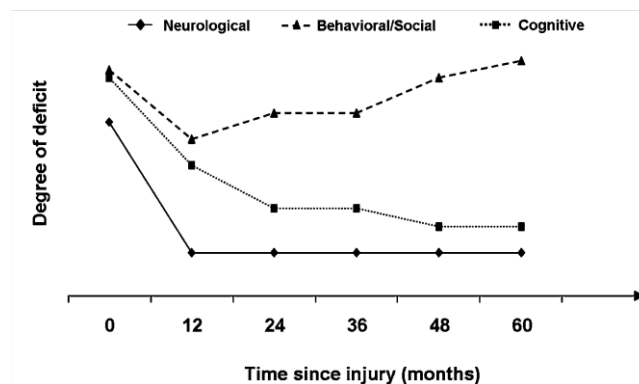


Figure 3. Représentation schématique de la récupération dans divers domaines fonctionnels après un traumatisme crânien chez l'enfant. Reproduite de Beauchamp & Anderson (2013).

Ce profil d'augmentation spécifique aux problèmes comportementaux/sociaux s'expliquerait par le fait qu'au fur et à mesure que l'enfant vieillit, il se voit confronté à des exigences sociales et environnementales de plus en plus importantes. Ce faisant, les problèmes peuvent émerger au long cours ou encore s'intensifier au fil du temps, à mesure que des étapes particulières du développement sont rencontrées (Beauchamp & Anderson, 2013). Ceci peut être particulièrement vrai dans le contexte de blessures plus légères qui surviennent à un âge précoce. En effet, pendant une période développementale, comme la période préscolaire, où il n'est pas attendu que l'enfant aient des fonctions exécutives sophistiquées (p.ex. : de bonnes capacités d'inhibition et d'autorégulation comportementale), des difficultés comportementales plus légères/subtiles peuvent volontiers passer inaperçues ou occasionner peu d'impact fonctionnel, puisque le fonctionnement de l'enfant demeure en adéquation avec les attentes de l'environnement (Wetherington et al., 2010).

Ceci est appuyé par des études longitudinales chez des enfants blessés à un jeune âge ayant démontré la présence de difficultés comportementales « émergentes » au long cours, qui tendent à être persistantes voire qui augmentent en sévérité au fil des années (Chapman et al., 2010; Karver et al., 2012; Ylvisaker & Feeney, 2007). Le tout reflète l'importance de conduire des études longitudinales auprès de cette population spécifique d'enfants ayant subi un TCCL précoce.

## **Variabilité interindividuelle et prédicteurs de la récupération post-TCC**

Le fonctionnement post-TCC chez l'enfant est difficile à prédire, car il relève d'une interaction complexe entre de nombreuses variables, neurologiques et non-neurologiques, qui ont une importance variable à différents stades de la récupération (Figure 4). On retrouve, de prime abord, des variables qui constituent des facteurs de risque de subir un TCC, soit les

caractéristiques « pré-morbides » inhérentes à l'enfant (Novack, Bush, Meythaler, & Canupp, 2001) et à son environnement familial (Anderson, Godfrey, Rosenfeld, & Catroppa, 2012; Max et al., 1999). Par la suite, la récupération dépend largement des caractéristiques de la blessure cérébrale en tant que telle, comme la localisation et le niveau de sévérité (Ponsford, Draper, & Schonberger, 2008). Enfin, les facteurs « post-blessures », tels que le fonctionnement cognitif de l'enfant suite à l'accident et la qualité de son environnement sont d'autres variables susceptibles d'influencer la trajectoire de récupération à plus long-terme. Par exemple, la présence de pratiques parentales plus permissives, d'un environnement familial dysfonctionnel et d'un plus faible niveau socio-économique a été mis en lien avec l'émergence de problèmes comportementaux cliniquement significatifs chez l'enfant post-TCC (Chapman et al., 2010).

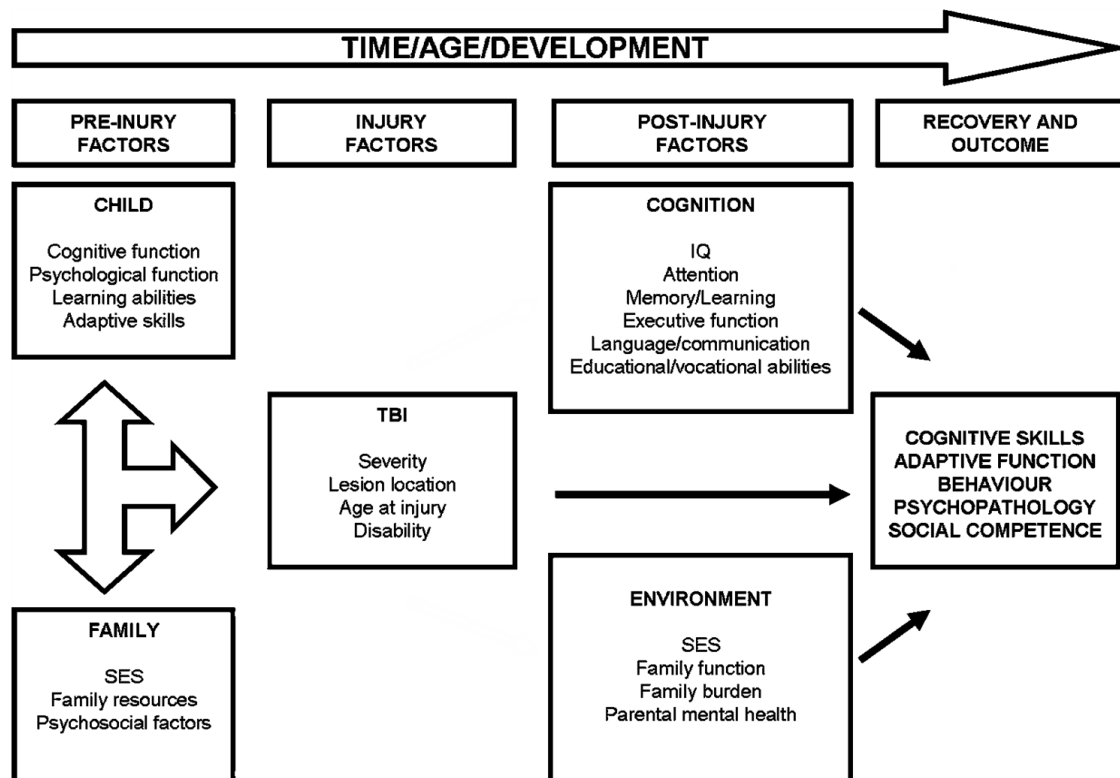


Figure 4. Facteurs influençant la récupération après un TCC chez l'enfant. Reproduite de Beauchamp & Anderson (2013).

## Rôle de la génétique dans la récupération

Le rétablissement post-TCC dépend aussi largement de la capacité du cerveau à se réorganiser et à s'adapter suite à la blessure cérébrale. Cette capacité peut différer d'un individu à l'autre selon certaines prédispositions génétiques individuelles. Il faut savoir que l'être humain possède approximativement 23 000 gènes codant pour une protéine unique (Venter et al., 2001). Les gènes sont constitués d'une séquence de nucléotides (éléments de base de l'ADN) et peuvent prendre différentes formes, appelées allèles, qui se distinguent par des variations de cette séquence nucléotidique. Il existe généralement deux allèles pour chaque gène, et les allèles d'une paire de chromosomes homologues peuvent être identiques (homozygotie) ou différentes (hétérozygotie). Le terme *polymorphisme génétique* quant à lui désigne les variations entre les individus pour un même gène, redevables aux différentes variantes alléliques. L'ensemble des allèles qui caractérise le matériel génétique de l'individu se nomme le génotype, celui-ci étant responsable du phénotype, c'est-à-dire de l'ensemble des traits observables chez l'individu.

Plusieurs gènes ont été associés à la qualité de la récupération post-TCC, de par leur implication dans les mécanismes de plasticité cérébrale. L'hypothèse à la base de cette association est que les individus présentant le meilleur pronostic post-TCC sont ceux ayant une combinaison d'allèles permettant une plasticité cérébrale optimale. À l'heure actuelle, les études les plus répandues portent sur le gène de l'apolipoprotéine E (ApoE), qui a été identifié comme l'un des déterminants les plus importants du pronostic post-TCC. La protéine ApoE serait un facilitateur du transport des lipides et favoriserait, par le fait même, la réparation cellulaire (Mahley, 1988). Ainsi, suite à un dommage cérébral, une libération accrue d'ApoE au niveau du site de la lésion et de la périphérie favoriserait la réparation des tissus endommagés. Toutefois, l'efficacité de ces mécanismes varierait de façon considérable selon les variantes alléliques du

gène de l'ApoE et les évidences méta-analytiques montrent que les porteurs de l'allèle epsilon 4 (E4) sont plus à risque que les non-porteurs de présenter une évolution neurologique défavorable suite à un TCC (Zhou et al., 2008).

Plus récemment, d'autres gènes impliqués dans les mécanismes de plasticité cérébrale ont été mis en lien avec le pronostic post-TCC, notamment les gènes de la famille des neurotrophines. Les neurotrophines représentent une famille de quatre protéines qui sont sécrétées dans le système nerveux central et périphérique et qui sont impliquées dans le développement, la différenciation, la réorganisation et la survie des neurones (Barde, 1993; Huang & Reichardt, 2001; Snider, 1994; Thoenen, 1995). Les deux protéines les plus étudiées sont le facteur de croissance du nerf (NGF pour *Nerve Growth Factor*) et le facteur de croissance dérivé du cerveau (BDNF pour *Brain-Derived Neurotrophic Factor*). Alors que le NGF est surtout actif au niveau des neurones sensoriels et sympathiques du système nerveux périphérique, le BDNF agit principalement dans le système nerveux central, notamment dans le cortex cérébral et l'hippocampe (Von dem Bussche & Tuszynski, 2009), d'où son importance en contexte d'apprentissage et dans le développement des fonctions cognitives de haut niveau.

La protéine BDNF joue un rôle dans la formation, le maintien et le renforcement des connexions neuronales, de par sa contribution à la fois au plan de la morphologie que de la connectivité neuronale. Plus précisément, des études animales ont montré qu'une carence en protéine BDNF dans certaines régions cérébrales était associée à des noyaux cellulaires réduits, des dendrites plus minces et une rétraction de l'arborisation dendritique (Baquet, Gorski, & Jones, 2004; Gorski, Zeiler, Tamowski, & Jones, 2003). La protéine BDNF favoriserait aussi la potentialisation à long terme des neurones (Kang & Schuman, 1995; Rex et al., 2006), qui joue un rôle fondamental dans l'apprentissage et la mémoire (Bliss & Collingridge, 1993). La



potentialisation à long terme est aussi un des acteurs principaux de la réorganisation et de la réparation des synapses à la suite d'un dommage cérébral (Centonze et al., 2007; Di Filippo et al., 2008; Hagemann, Redecker, Neumann-Haefelin, Freund, & Witte, 1998). Des études ont d'ailleurs montré que les concentrations de neurotrophines, notamment de BDNF, augmentent dans la phase aigüe après une blessure cérébrale (Chiaretti et al., 2003; Clarks, Schiding, Kaczorowski, Marion, & Kochanek, 1994; Griesbach, Hovda, Molteni, & Gomez-Pinilla, 2002). Cette augmentation reflèterait une tentative endogène de neuroprotection contre des changements biochimiques et moléculaires induits par le TCC (Griesbach, Hovda, Molteni, Wu, & Gomez-Pinilla, 2004), bien que les mécanismes qui sous-tendent ce rôle de neuroprotection restent encore largement méconnus. Certaines études ont néanmoins montré que les neurotrophines atténueraient l'apoptose induite par traumatisme (Sinson, Perri, Trojanowski, Flamm, & McIntosh, 1997), contrôleraient l'homéostasie cellulaire (Cheng & Mattson, 1991), protégeraient contre l'atrophie cérébrale (Connor & Dragunow, 1998), augmenteraient le débit sanguin cérébral (Chiaretti et al., 2008) et favoriseraient la sécrétion d'enzymes antioxydantes (Guégan et al., 1999).

### **Polymorphisme Val66Met du gène BDNF**

Le gène BDNF, qui code pour la protéine BDNF, a de nombreux polymorphismes. Le plus étudié est sans doute le polymorphisme Val66Met (aussi appelé G196A ou rs6265), présent chez environ 30-50% de la population mondiale (Shimizu, Hashimoto, & Iyo, 2004). Celui-ci est le résultat de la substitution d'une valine à une méthionine sur le codon 66 du gène. Bien que cette substitution n'affecte pas la fonction des protéines en tant que telle, c'est le trafic intracellulaire du BDNF qui est altéré, ce qui réduit la libération activité-dépendante de BDNF d'environ 25% (Chen et al., 2004; Egan et al., 2003). Chez la population normale, le

polymorphisme Val66Met a été mis en lien avec certaines particularités neuro-anatomiques, notamment des volumes réduits au niveau de l'hippocampe (Molendijk et al., 2012) et du cortex préfrontal dorsolatéral (Pezawas et al., 2004), mais il y a peu d'évidences d'un phénotype cognitif particulier en lien avec la présence de ce polymorphisme chez l'individu en bonne santé (Mandelman & Grigorenko, 2012). Toutefois, les implications de ce polymorphisme pourraient être différentes chez des individus ayant subi une blessure cérébrale.

**BDNF Val66Met et fonctionnement post-TCC.** Considérant que le polymorphisme Val66Met est associé à une réduction de la libération activité-dépendante de BDNF, il ne serait pas surprenant de constater que sa présence puisse être associée à un pronostic moins favorable suite à un TCC. Or, les études génétiques explorant le rôle spécifique du polymorphisme Val66Met dans la récupération fonctionnelle suite à un TCC sont rares et ne ciblent que des adultes. Paradoxalement, il y a certaines évidences d'un effet protecteur du Val66Met suite à un dommage du cortex préfrontal à la suite d'un TCC pénétrant chez l'adulte, soit sur la récupération des fonctions exécutives (Krueger et al., 2011) et le rendement intellectuel global (Barbey et al., 2014). Une autre étude a toutefois montré que les adultes porteurs du Val66Met qui subissent un TCC ont une moins bonne vitesse de traitement un mois post-TCC, comparativement aux non-porteurs (McAllister et al., 2011). De plus, le polymorphisme de Val66Met semble aussi être un facteur de risque de symptômes internalisés après un TCC chez l'adulte. Une étude récente a montré une forte association entre la présence du Val66Met et les symptômes dépressifs dans la première semaine suivant le TCC (Narayanan et al., 2016). De même, une autre étude a révélé que chez les adultes ayant des antécédents de commotions cérébrales multiples, les porteurs du Val66Met présentent plus de comportements de rumination et de symptômes dépressifs (Wang et al., 2018).

En somme, il se dégage tout de même une hypothèse générale voulant que la présence du polymorphisme Val66Met chez l'adulte compromettrait les mécanismes de plasticité cérébrale et la capacité du cerveau à faire face à un événement adverse tel un TCC. Des études qui ciblent des fenêtres développementales précises s'avèrent néanmoins nécessaires, puisque les résultats obtenus chez la population adulte quant au lien entre le Val66Met et le pronostic post-TCC pourraient ne pas se généraliser à la population pédiatrique. Ceci est notamment redevable au fait que les concentrations protéiques de BDNF au sein du système nerveux central varient naturellement selon l'âge.

### **Interaction âge x génétique**

Des auteurs proposent une perspective développementale pour étudier l'impact des altérations génétiques, en particulier celles du BDNF, sur le phénotype (Casey et al., 2009). Alors qu'une forme du gène peut s'avérer protectrice dans une période développementale précise, elle peut constituer un facteur de risque dans une autre. Tel que susmentionné, dans le cas du BDNF, cette hypothèse s'appuie notamment sur le fait que la disponibilité de la protéine BDNF varie selon l'âge. Par exemple, à l'adolescence, les niveaux de concentration naturelle de BDNF atteindraient un sommet et donc, le fait d'être porteurs du Val66Met pourrait représenter un facteur de protection (Casey et al., 2009; Katoh-Semba, Takeuchi, Semba, & Kato, 1997). En effet, si le BDNF est sécrété en trop grande quantité et que sa forme précurseur (pro-BDNF) n'est pas clivée, il peut s'ensuivre des réactions biochimiques conduisant à l'apoptose, mais aussi à la rétraction axonale et l'élagage d'épines dendritiques (Roux & Barker, 2002), compromettant ainsi le fonctionnement neuronal et le potentiel de plasticité cérébrale.

Par ailleurs, les résultats d'une étude examinant le rôle du Val66Met sur la morphologie cérébrale (plus précisément l'épaisseur corticale et le volume hippocampique) appuient aussi l'effet génétique différentiel de ce polymorphisme en fonction de l'âge (Brouwer et al., 2013). En effet, alors que chez les adultes, le Val66Met est associé à une réduction des volumes hippocampiques (Molendijk et al., 2012) et de l'épaisseur corticale (Pezawas et al., 2004), cette étude a démontré précisément l'inverse chez une population d'enfants pré-pubères.

Tout compte fait, il semble évident que des études additionnelles soient nécessaires afin de mieux comprendre l'influence du gène BDNF et de ses variantes alléliques dans la récupération post-TCC chez le jeune enfant, lors d'une période où le cerveau immature met déjà en œuvre différents mécanismes de plasticité cérébrale dans le contexte du développement normal. Une meilleure compréhension de ces marqueurs génotypiques impliqués dans la plasticité cérébrale pourrait contribuer à expliquer les différences interindividuelles dans le fonctionnement comportemental post-TCC chez l'enfant, conjointement avec d'autres variables inhérentes à l'enfant et à son environnement.

En somme, il est maintenant connu que les enfants de moins de cinq ans sont particulièrement à risque de subir un TCC et qu'ils pourraient, en outre, présenter une vulnérabilité accrue aux conséquences de telles blessures cérébrales, en raison de plusieurs considérations neuro-anatomiques et développementales. Les conséquences comportementales post-TCC sont parmi les plus fréquemment documentées, mais ont été peu étudiées au sein de cette population de très jeunes enfants. La trajectoire longitudinale de ces conséquences comportementales présumées est inconnue et plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer le patron de récupération post-TCC, notamment des facteurs génétiques tels que le génotype BDNF, pouvant exercer un rôle dans les mécanismes de plasticité cérébrale.

## Objectifs et hypothèses

L'objectif général de la présente thèse était de décrire les manifestations comportementales du TCCL chez l'enfant d'âge préscolaire, de même que d'identifier certains facteurs contribuant à l'émergence de comportements internalisés et externalisés post-TCCL. Trois études ont été réalisées dans le cadre de la présente thèse. L'objectif principal de la première étude était d'investiguer la présence de comportements internalisés et externalisés 6 mois après la survenue d'un TCCL à l'âge préscolaire (c.-à-d. entre 18 et 60 mois). Il était attendu que les enfants ayant subi un TCCL présenteraient davantage de comportements internalisés et externalisés que les enfants présentant une BO et que les enfants contrôles. Un second objectif était d'identifier les caractéristiques préexistantes de l'enfant et de la famille, de même que les variables liées à la blessure, qui expliqueraient les différences interindividuelles dans l'émergence de problèmes de comportement après un TCCL préscolaire.

L'objectif de la deuxième étude était de caractériser les changements longitudinaux de ces problèmes de comportement au cours des 30 mois suivant l'accident, dans cette même cohorte d'enfants. Les analyses étaient exploratoires étant donné que l'état actuel de la littérature ne permet pas de formuler une hypothèse claire *a priori* quant à la trajectoire temporelle des problèmes de comportements après un TCCL préscolaire.

La troisième étude visait à explorer l'association entre la présence du Val66Met, un polymorphisme commun du gène BDNF, et les problèmes de comportement après un TCCL préscolaire, à deux temps de mesure (6 mois et 18 mois après l'accident). Considérant que la présence de ce polymorphisme est associée à un potentiel diminué de plasticité cérébrale, il était attendu que les porteurs du Val66Met présenteraient davantage de problèmes de comportement,

en comparaison avec les non-porteurs et que cet effet serait spécifique au groupe d'enfants ayant subi un TCCL.

## **Considérations méthodologiques générales de la thèse**

**Outils de mesure des problèmes de comportement.** Le *Child Behavior Checklist* (CBCL) a été utilisé pour évaluer la présence de problèmes de comportement dans le cadre du présent projet de recherche (Achenbach & Rescorla, 2001; Achenbach & Rescorla, 2000). Il s'agit d'un questionnaire validé et standardisé, largement utilisé auprès de populations pédiatriques, en clinique tant bien qu'en recherche. La version préscolaire (1.5-5 ans) comprend 100 questions, alors que la version scolaire (6-18 ans) en comprend 113. La notation utilise une échelle ordinale à 3 niveaux (1 – pas vrai ; 2 – parfois ou un peu vrai ; 3 – très ou souvent vrai). Les scores issus du CBCL sont basés sur des regroupements de comportements qui se produisent généralement ensemble, déterminés à l'aide d'analyses factorielles confirmatoires. Ces regroupements donnent lieu à des sous-échelles, ensuite regroupées en deux échelles plus larges, soit les problèmes internalisés et les problèmes externalisés. Les questions qui composent l'échelle de problèmes internalisés concernent des manifestations : 1) d'anxiété/dépression (p.ex. : est perturbé face à de nouvelles personnes et de nouvelles situations, a une voix plaintive, est une personne malheureuse, triste ou déprimée) ; 2) de plaintes somatiques (p.ex. : a des maux de tête ou des nausées sans cause organique reconnue) ; 3) et de retrait social (p.ex. : évite de regarder dans les yeux, ne semble pas sensible aux marques d'affection). Quant aux questions qui composent l'échelle de problèmes externalisés, elles se rapportent à la présence : 1) de comportements agressifs (p.ex. : frappe les autres, exige qu'on satisfasse immédiatement à ses demandes) ; 2) de problèmes d'attention (p.ex. : a un

comportement hyperactif ou de la difficulté à demeurer tranquillement assis, passe rapidement d'une activité à l'autre, est trop bruyant). Le questionnaire permet aussi de générer un score total, qui représente la somme des scores de toutes les sous-échelles. Plusieurs raisons ont justifié l'utilisation du CBCL comme outil de mesure des problèmes de comportement dans le présent projet de recherche :

- 1) Il s'agit du questionnaire le plus fréquemment utilisé dans les études sur le TCC pédiatrique (p.ex. : Crowe et al., 2012; Karver et al., 2012). Ceci permet d'assurer une certaine uniformité et facilite la comparaison avec les résultats des études existantes.
- 2) Ce questionnaire permet d'évaluer un large éventail de difficultés comportementales, comparativement à d'autres questionnaires standardisés qui ciblent des construits plus restreints et spécifiques, par exemple seulement l'anxiété ou seulement l'agressivité.
- 3) L'utilisation d'un devis longitudinal nécessitait un questionnaire pouvant couvrir une étendue d'âge entre la période préscolaire et scolaire, soit de 1.5 ans (âge minimal au premier temps de mesure) à 7.5 ans (âge maximal au dernier temps de mesure). Or, très peu de questionnaires standardisés ont à la fois une version préscolaire et une version scolaire. Les auteurs du CBCL ont d'ailleurs assuré une continuité entre les deux versions du questionnaire pour permettre la recherche longitudinale au-delà de l'âge de 5 ans (Achenbach & Rescorla, 2000). Les questions utilisent la même échelle de notation de 0 à 2 et la grande majorité des questions de la version préscolaire sont reprises dans la version scolaire, mais

formulées d'une façon qui soit mieux adaptée à l'âge. Les deux versions permettent de générer des scores de comportements internalisés et de comportements externalisés et l'utilisation des scores standards (normalisés pour l'âge) permet de contrôler pour les différences dans la composition des deux versions.

- 4) L'utilisation d'un devis longitudinal nécessitait l'utilisation d'un outil possédant une validité adéquate au fil du temps, ce qui est le cas pour le CBCL (stabilité test-retest :  $r = .73 - .94$ ). Les autres propriétés psychométriques de ce questionnaire (p.ex. : cohérence interne, inter-juge, validité discriminante et prédictive) varient de acceptables à excellentes (Achenbach & Rescorla, 2000).

**Évaluation longitudinale des problèmes de comportement.** Les rares études longitudinales existantes ciblant les enfants d'âge préscolaire ayant subi un TCCL ont surtout effectué des comparaisons de groupes, répétées à plusieurs moments suite à la blessure. Or, ces analyses ne sont pas optimales pour examiner les changements longitudinaux qui se produisent avec le temps (Gibbons, Hedeker, & DuToit, 2010; Mirman, 2016) et ceci est particulièrement vrai pour le TCCL, qui pourrait occasionner des changements subtils dans les comportements de l'enfant. Ces changements subtils peuvent ne pas être reflétés dans les comparaisons de groupes traditionnelles, mais peuvent néanmoins affecter le développement de l'enfant. Des méthodes statistiques sensibles aux changements longitudinaux, comme les modèles linéaires à effets mixtes, permettent une investigation plus précise de la trajectoire temporelle des problèmes comportementaux, en évaluant simultanément des changements inter- et intra-individuels au passage du temps (Curran, Obeidat, & Losardo, 2010; Hoffman, 2015).



**Groupe de comparaison.** Plusieurs études sur les conséquences comportementales du TCCL pédiatrique ayant intégré une mesure du fonctionnement de l'enfant avant l'accident ont révélé que certains enfants présentaient déjà des difficultés comportementales avant la survenue du TCC (p.ex. : Goldstrohm & Arffa, 2005; Kaldoja & Kolk, 2012). Celles-ci sont probablement liées à des facteurs de risque psychosociaux qui prédisposent l'enfant à se blesser. Il est essentiel de tenir compte de ces possibles problèmes de comportement « pré-blessures », qui sont susceptibles de rendre compte des problèmes de comportement observés après l'accident.

Pour ce faire, deux méthodes existent ; la première est de collecter, immédiatement après la survenue de la blessure, une mesure du fonctionnement « pré-blessure », en demandant aux parents de compléter un questionnaire en fonction du fonctionnement de leur enfant avant l'accident. Cette mesure s'avère toutefois imparfaite puisqu'elle est susceptible d'être biaisée par la perception du parent, dont le souvenir peut être altéré, en particulier dans un contexte de stress accru en lien avec l'accident. Une deuxième méthode pour contrôler pour les variables « pré-blessures » est d'utiliser un groupe de comparaison d'enfants ayant subi une blessure musculo-squelettique, aussi appelé blessure orthopédique (BO). Le choix d'utiliser un tel groupe de comparaison s'appuie sur des évidences méta-analytiques indiquant que les caractéristiques sociodémographiques et les facteurs de risque pré-blessures des enfants ayant subi une BO sont semblables à ceux des enfants ayant subi un TCC (Babikian & Asarnow, 2009), et qu'ils sont aussi plus à risque de présenter des problèmes de comportement pré-morbides, tout comme les enfants ayant subi un TCC (Gerring et al., 1998; McKinlay, Kyonka, et al., 2010). L'utilisation d'un tel groupe de comparaison permet aussi de s'assurer que les groupes soient équivalents par rapport à l'exposition au contexte médical (p.ex. : stress et fatigue liés à l'attente à l'urgence/hospitalisation, passation d'examens médicaux, routine de la famille perturbée). Un

tel groupe de comparaison a déjà été utilisé avec succès dans de nombreuses études menées auprès d'enfants ayant subi un TCC (p.ex. : Ganesalingam et al., 2011; Max, Koele, Lindgren, et al., 1998; Yeates, Taylor, Walz, Stancin, & Wade, 2010). Dans le cadre de la présente thèse, nous collecterons une mesure du comportement « pré-blessure » immédiatement après le recrutement, en plus d'inclure deux groupes de comparaison, soit un groupe d'enfants ayant subi une BO et un groupe d'enfants contrôles. Ce groupe d'enfants contrôles consiste en des enfants en bonne santé, au développement typique et n'ayant subi aucune blessure quelconque. Il s'agit du type de groupe contrôle le plus communément utilisé dans la littérature sur le TCC pédiatrique. À l'instar d'un groupe de comparaison d'enfants ayant subi une BO, un groupe d'enfants contrôles en bonne santé présente aussi des avantages d'un point de vue méthodologique (Beauchamp, Landry-Roy, Gravel, Beaudoin, & Bernier, 2017). En effet, le fonctionnement de ces enfants est considéré comme étant plus représentatif du fonctionnement normal/attendu pour l'âge, en comparaison avec le fonctionnement d'enfant ayant subi une BO, lequel peut être teinté par différentes variables psychosociales et contextuelles. De la même façon, les résultats obtenus par les enfants contrôles en bonne santé aux différents outils de mesure utilisés seraient considérés comme étant plus représentatifs des résultats normatifs de la population. Ajoutons à cela le fait que l'inclusion d'un tel groupe de comparaison offre l'occasion de comparer les enfants ayant subi un TCC avec leurs pairs, soit ceux qu'ils côtoient à la garderie, à l'école, dans les milieux récréatifs et communautaires, et avec lesquels ils interagissent sur une base quotidienne, contrairement aux enfants ayant subi une BO (Beauchamp et al., 2017).

# Article 1

Behavioral consequences of mild traumatic brain injury in preschoolers

Charlotte Gagner<sup>1,2</sup>, Catherine Landry-Roy<sup>1,2</sup>, Annie Bernier<sup>1</sup>, Jocelyn Gravel<sup>2</sup> and Miriam H. Beauchamp<sup>1,2</sup>

1 Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

2 Ste-Justine Hospital Research Center, Montreal, Quebec, Canada

Publication : Gagner, C., Landry-Roy, C., Bernier, A., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2018). Behavioral consequences of mild traumatic brain injury in preschoolers. *Psychological medicine*, 48(9), 1551-1559. doi: 10.1017/S0033291717003221

## Abstract

**Background.** Pediatric traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of long-term disability in children and adolescents worldwide. Amongst the wide array of consequences known to occur after pediatric TBI, behavioral impairments are among the most widespread and may particularly affect children who sustain injury early in the course of development. The aim of this study was to investigate the presence of internalizing and externalizing behavioral problems 6 months after preschool (i.e. 18–60 months old) mild TBI. **Methods.** This work is part of a prospective, longitudinal cohort study of preschool TBI. Participants (N = 229) were recruited to one of three groups: children with mild TBI, typically developing children and orthopedic injured (OI) children. Mothers of children in all three groups completed the Child Behavior Checklist as a measure of behavioral outcomes 6-month post-injury. Demographics, injury-related characteristics, level of parental distress, and estimates of pre-injury behavioral problems were also documented. **Results.** The three groups did not differ on baseline characteristics (e.g. demographics and pre-injury behavioral problems for the mild TBI and OI groups) and level of parental distress. Mothers' ratings of internalizing and externalizing behaviors were higher in the mild TBI group compared with the two control groups. Pre-injury behavioral problems and maternal distress were found to be significant predictors of outcome. **Conclusion.** Our results show that even in its mildest form, preschool TBI may cause disruption to the immature brain serious enough to result in behavioral changes, which persist for several months post-injury.

**Keywords:** Traumatic brain injury; childhood; behavioral problems; preschool period

## Introduction

Pediatric traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of long-term disability in children and adolescents worldwide, owing to its high prevalence and adverse functional consequences (Anderson et al. 2005; Giza, 2006; Keenan & Bratton, 2006; Babikian & Asarnow, 2009; Congeni, 2009). Among the wide array of consequences known to occur after pediatric TBI, behavioral impairments are among the most widespread, with up to 50% of children being at risk for presenting such problems (Li & Liu, 2013). In particular, internalizing (e.g. depression and anxiety), and externalizing (e.g. aggression, conduct disorders and attention) problems, as well as personality changes, have been observed in children and adolescents after TBI (Li & Liu, 2013). In addition to their high prevalence, these problems appear to be persistent (Schwartz et al. 2003).

Epidemiological data and registries indicate that children 5 years of age and under (i.e. 'preschoolers') are at especially high risk of sustaining TBI (Hawley et al. 2003; Rutland-Brown et al. 2006; Crowe et al. 2009). The over-representation of preschoolers and high occurrence of behavioral problems after pediatric TBI is particularly concerning given evidence that the emergence of inappropriate behaviors in the first years of life places children on a pathway toward more serious conduct and mental health problems in later childhood, adolescence, and adulthood (Caspi et al. 1996; Emond et al. 2007). Despite this, relatively few studies of behavioral outcomes post-TBI have specifically targeted preschoolers, and existing studies in this youngest pediatric group offer conflicting results. Studies reporting increased behavioral problems (Keenan et al. 2007; Chapman et al. 2010) contrast with those reporting good behavioral outcomes (Goldstrohm & Arffa, 2005; Wetherington et al. 2010). The latter findings are inconsistent with the expectations of 'vulnerability theory', which posits that the immature

brain is particularly vulnerable to residual impairments after early insults (Anderson et al. 2005). Studies of brain maturation indicate that there are sensitive periods for the development of cognitive and social functions and that brain insult sustained during one of these periods may impair the development of that particular function or skill (Anderson et al. 2005; Werker & Tees, 2005; Innocenti, 2007; Anderson et al. 2009). These functions are likely to underpin the establishment of appropriate behaviors (e.g. Schoemaker et al. 2013).

A number of methodological issues preclude clear conclusions about the impact of TBI on behavior after early brain injuries. First, in most cases, toddlers and preschoolers are grouped with school-age children, making it impossible to draw conclusions specific to the preschool period (e.g. Catroppa et al. 2008). Second, limited incorporation of pre-morbid behavioral ratings limits the possibility of accounting for difficulties that may typically be present in the TBI population, placing children at higher risk of sustaining TBI, and thus pre-dating injury and confounding findings. Third, in many studies, comparison groups are composed of uninjured children, which may fail to control for the impact of generic injury effects (e.g. medical treatment and pain) (Emery et al. 2016). Finally, most studies focus solely on moderate or severe TBI (e.g. Chapman et al. 2010) or confound severity levels (e.g. Goldstrohm & Arffa, 2005), despite the fact that 90% of injuries are classified as mild TBI (or 'concussion') (Cassidy et al. 2004).

A review conducted by Emery et al. (2016) suggests that there is mixed evidence regarding psychiatric, psychological, and behavioral outcomes of mild traumatic brain injury (mTBI). Their report found problems in only a limited number of studies, some of which included methodological flaws. However, they conclude that psychological and psychiatric problems are more prevalent when the injury is sustained early in the course of development

(<6 years old). Despite this claim, existing studies that target preschoolers also offer somewhat inconclusive results. A study by McKinlay et al. (2009) pertaining to adolescent psychiatric symptoms following preschool mTBI suggests that more severe cases of mTBI (i.e. those requiring hospitalization) are associated with an increase in psychiatric symptoms in mid-adolescence. Another study demonstrates that history of multiple mTBI during the preschool period is associated with internalizing and externalizing problems, while the history of a single injury is not related to adverse outcome (Liu & Li, 2013). In light of these somewhat contradictory findings and the methodological limitations of existing studies, there is a need to clearly establish the putative presence of behavioral problems after mTBI in the preschool years.

The main objective of this study was to investigate the presence of internalizing and externalizing behavioral problems 6 months after preschool (i.e. 18–60 months old) mTBI. We hypothesized that both internalizing and externalizing problems would be more prevalent in the mTBI group than in either typically developing children or children with orthopedic injuries. A second objective was to identify the pre-existing child and family characteristics and injury-related variables that predict behavioral outcome after preschool mTBI.

## **Methodology**

The data presented here constitute a sub-study of a larger prospective longitudinal cohort study investigating cognitive and social outcomes of preschool TBI (LION study), which was approved by the local institutional ethics review board.

### **Participants**

The current sample comprises 229 children recruited to one of three participant groups: mild TBI (mTBI;  $n = 86$ ), orthopedic injury (OI;  $n = 62$ ) and typically developing children

(TDC;  $n = 81$ ) (see descriptive variables in Table 1). Inclusion criteria for the mTBI group were: (a) presentation to a single, tertiary care, pediatric emergency department; (b) age at injury between 18 and 60 months (to ensure more homogeneous injury factors and applicability of measures); (c) closed head injury with a score between 13 and 15 at admission on the Glasgow Coma Scale; (d) at least one of the following symptoms: loss of consciousness, excessive irritability, persistent vomiting (more than two times), confusion, headaches that worsen over time, drowsiness, dizziness, motor difficulties or balance problems, blurred vision, hypersensitivity to light, and/or the presence of seizures. Of note, participants who had a diagnosis of complicated mTBI (score between 13 and 15 on the Glasgow Coma Scale with evidence of an intracranial lesion on clinical CT or MRI) were included ( $n = 9$ ). For the OI group, inclusion criteria were: (a) presentation to a single, tertiary care, pediatric emergency department; (b) age at injury between 18 and 60 months; (c) limb trauma leading to a final diagnosis of simple fracture, sprain, contusion, or unspecified trauma to an extremity. To compose the TDC group, non-injured children of equivalent age were recruited via daycare centers.

Exclusion criteria for the three groups were: (a) diagnosed congenital, neurological, developmental, psychiatric, or metabolic condition; (b) gestational age  $< 36$  weeks; (c) child and parent not fluent in French or English; (d) history of prior TBI serious enough to warrant a visit to the ED; and (e) non-accidental injury (for the mTBI and OI groups).

## **Procedure**

**mTBI and OI groups.** Children presenting to the Ste-Justine Hospital emergency department between 2011 and 2015 for either a mTBI or OI were screened by a research nurse based on the emergency department log. Participants fulfilling inclusion/exclusion criteria were



invited to participate in the study. Families who agreed to participate were mailed a consent form and pre-injury questionnaires (time point 0, T0) within 1 week of injury. They were asked to answer the questions based on their child's functioning prior to the accident. The research nurse and pediatric emergency medicine physician (when necessary) systematically completed a standardized case report form. Information gathered in this report was used for descriptive purposes and to confirm inclusion/exclusion criteria. Any outstanding inclusion/exclusion criteria were confirmed by the study coordinator through a semi-structured telephone interview with parents. At 6-month post-injury (time point 1, T1), mothers were asked to complete another questionnaire booklet based on their child's current functioning.

**TDC group.** Children from the TDC group were recruited via information pamphlets distributed to parents in urban daycare centers. Daycare centers from a range of neighborhoods with varied socioeconomic conditions were targeted in order to optimize group comparability. As soon as consent was obtained, mothers were asked to complete the questionnaires (T1). To ensure that the three groups were of comparable age at T1 (i.e. 6 months post-injury for the two clinical groups), children in the TDC group were aged between 24 and 66 months at the time of recruitment.

## **Measures**

**Descriptive variables.** The Case Report Form (CRF) was completed after enrollment for both the mTBI and the OI groups. It is based on the recommendations of Miller (2010) and comprises information such as the nature and the severity of the injury, the cause of the accident, the height of fall (if applicable), clinical neuroimaging findings (if applicable), the presence of a skull fracture, clinical details related to other trauma, the length of hospital stay, the presence of neurological signs and symptoms (e.g. loss of consciousness, headaches and excessive

irritability) and the initial score recorded on the Glasgow Coma Scale (GCS), as well as the lowest GCS and the duration of time for GCS to return to 15 if multiple measures were available.

The ABCs Laboratory Sociodemographic Questionnaire was completed by the primary caregiver (the mother in 90.8% of cases) at the time of enrollment to collect information regarding demographics (e.g. sex, ethnicity, parental education, family living arrangement).

The Postconcussive Symptom Interview (PCS-I) (Mittenberg et al. 1997) was completed at T1 for the mTBI and OI groups. It consists of a structured parent interview documenting the presence of 15 different post-concussive symptoms related to four domains: cognitive, somatic, sleep, and affective. Parents were asked if their child experienced these symptoms either in the past week or in the last 6 months (i.e. since the injury).

The Parental Distress scale from the Parenting Stress Index (PSI) (Abidin, 1990) was completed by the primary caregiver at T1 for all three groups. It consists of 12 questions using a five-point scale (1 = Strongly agree to 5 = Strongly disagree). This variable was included for descriptive purpose and to ensure that groups were equivalent in terms of parental distress at T1.

**Behavioral outcome.** The Child Behavior Checklist for ages 1.5–5 years (CBCL) (Achenbach & Rescorla, 2000) consists of a 100-item checklist using a three-point scale (0 = Not true; 1 = Somewhat or sometimes true; 2 = Very true or often true). The CBCL generates an Internalizing Problems score including four subscales (Emotionally reactive, Anxious/depressed, Somatic complaints and Withdrawn), and an Externalizing Problems score including two subscales (Attention problems and Aggressive behavior). For the mTBI and OI groups, the primary caregiver completed the CBCL retrospectively at T0 to estimate pre-injury behavioral problems. At T1, mothers from all three groups were asked to complete the CBCL.

## Statistical analyses

All analyses were conducted using IBM SPSS Statistic (version 21.0). First, preliminary analyses were performed to ensure that possible group differences on outcome measures (CBCL data at T1) were not attributable to pre-existing psychosocial and demographic factors. Chi-square analyses were conducted to determine whether there were group differences on categorical variables (i.e. sex, ethnicity, family living arrangement). Analyses of variance (ANOVAs) were conducted for continuous variables (i.e. age at assessment, parental education, parental distress). For the two clinical groups (TBI v. OI), independent t tests were computed for age at injury and pre-injury estimates of behavioral problems.

In the main analyses, the three groups were compared on mothers' ratings of internalizing and externalizing behavior (CBCL) at T1 using two separate analyses of covariance (ANCOVAs). As recommended by Thurber & Sheehan (2012), CBCL raw scores were used in the analyses and age was included as a covariate. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ . Effect sizes (Cohen's  $d$ ) were defined as small ( $d = 0.2$ ), medium ( $d = 0.5$ ), or large ( $d = 0.8$ ) (Cohen, 1992).

Additional chi-square ( $\chi^2$ ) analyses were performed to determine whether there were group differences regarding the proportion of children whose scores were clinically elevated (borderline or clinical range,  $T \geq 60$ ) (Achenbach & Rescorla, 2000) on either the Internalizing or the Externalizing problems scales. Elevated scores on these two broad-band scales have been shown to be useful in predicting subsequent child psychopathology (Petty et al. 2008).

Hierarchical regression analyses were also conducted to identify variables that could predict behavioral problems in the mTBI group. As shown in Table 2, zero-order correlations were first run to identify multicollinearity and select potential predictors of the Internalizing and

Externalizing Problems scores among relevant variables from the sociodemographic questionnaire, the CRF, the PCS-I, and the PSI. Variables that correlated with either the Internalizing Problems score or the Externalizing Problems score at a  $p$ -level  $< 0.20$  were included in both models. Potential predictors were entered in three blocks. In the first block, variables related to participants' pre-existing characteristics were entered (i.e. age, sex, and pre-injury behavioral problems). In the second block, family characteristics (i.e. family living arrangement, parental education, and level of parental distress) were added. In the third block, injury-related characteristics (i.e. headache as a symptom of TBI and long-term post-concussive symptoms) were entered to determine whether TBI markers explain behavioral outcomes above and beyond participant and family characteristics.

## **Results**

Recruitment and follow-up details for all three groups are presented in Figs 1 and 2. There were no differences between families who agreed to participate in this study and those who did not in terms of age,  $t(102) = 0.89$ ,  $p = 0.38$ ;  $t(427) = 1.08$ ,  $p = 0.28$ , and sex,  $\chi^2(1, n = 530) = 1.16$ ,  $p = 0.28$ .

### **Sample descriptives**

Table 1 presents demographic, parental distress and pre-injury estimates of behavior problems by group and Table 3 presents injury-related characteristics. No group differences were found on age, sex, ethnicity, family living arrangement, parental education, and level of parental distress. The TBI and OI groups did not differ in pre-morbid estimates of internalizing and externalizing behavior problems. However, it is noteworthy that while not statistically significant, the pre-morbid estimate of externalizing behavior was higher for the TBI group.

## Behavioral outcome

Figure 3 presents raw scores for mothers' ratings on the CBCL at T1 for all three groups. There was a significant group difference for mothers' ratings of internalizing behaviors [ $F(2, 229) = 5.53, p = 0.01, \eta^2 = 0.05$ ], with higher ratings reported in the mTBI group than in both the OI [ $p = 0.02, 95\% \text{ CI } (4.87-0.53)$ ] and the TDC groups [ $p = 0.002, 95\% \text{ CI } (1.17-5.20)$ ]. Mothers' ratings of externalizing behaviors also differed across groups [ $F(2, 229) = 6.10, p = 0.003, \eta^2 = 0.05$ ] with significantly higher ratings in the mTBI group than in both the OI [ $p = 0.01, 95\% \text{ CI } (5.65-0.83)$ ] and the TDC groups [ $p = 0.001, 95\% \text{ CI } (5.91-1.43)$ ]. In order to confirm that the differences observed are not solely attributable to the nine participants with complicated mTBI, the analyses were repeated without this subgroup of participants. Results were still significant,  $F(2, 220) = 5.85, p = 0.003$  (internalizing behaviors) and  $F(2, 220) = 6.87, p = 0.001$  (externalizing behaviors), indicating that the inclusion of complicated mTBI participants does not account for the higher rate of problems overall in the mTBI group.

Furthermore, there was a significant group difference in the proportion of children with clinically elevated scores on either the Internalizing or the Externalizing problems scores,  $\chi^2 (2, n = 229) = 8.36, p = 0.02$ . In the mTBI group, 38.4% of children had at least one clinically elevated score, compared with 25.8% in the OI group and 18.5% in the TDC group. Since there were two pairwise comparisons of interest (mTBI v. OI and mTBI v. TDC), we conducted a  $2 \times 2 \chi^2$  test for each and considered the Bonferroni-adjusted  $p$  value due to multiple comparisons. Results indicate that the proportion of children whose scores were clinically elevated was higher in the mTBI group compared with the TDC group,  $\chi^2 (1, n = 167) = 8.03, p = 0.01, p = 0.02$ , but not compared with the OI group,  $\chi^2 (1, n = 148) = 2.57, p = 0.11$ .

## **Predictors of behavioral problems**

The results of the prediction model for internalizing behaviors show that participants' pre-existing characteristics (first block) explained a significant 41.2% ( $p = 0.001$ ) of the variance in post-injury internalizing problems. Pre-existing internalizing problems was a significant independent predictor of post-injury internalizing problems ( $\beta = 0.60$ ,  $p = 0.001$ ). Family characteristics (second block) and injury-related variables (third block) did not contribute to the model above and beyond participant characteristics.

The results of the prediction model for externalizing behaviors show that participants' pre-existing characteristics (first block) explained a significant 38.4% ( $p = 0.001$ ) of the variance in post-injury externalizing problems. Pre-existing externalizing problems was a significant independent predictor of post-injury problems ( $\beta = 0.56$ ,  $p = 0.001$ ). Moreover, family characteristics (second block) explained an additional and significant 9.5% ( $p = 0.01$ ) of the variance in externalizing problems. Parental distress was found to be a significant independent predictor of post-injury problems ( $\beta = 0.28$ ,  $p = 0.002$ ). Finally, injury-related variables (third block) did not contribute to the model above and beyond participant and family characteristics.

## **Discussion**

This is a prospective study examining behavioral outcomes in preschool mTBI. The findings were consistent with our initial hypothesis and indicate that mothers of children who sustain mTBI observe more internalizing and externalizing behavioral problems in their child compared with mothers of children with OI and TDC. The observed difference between the mTBI and the uninjured group suggests that children who sustain mTBI have greater behavioral difficulties than their peers, that is, the children with whom they interact and are compared with

in everyday life. In addition to this, the difference between the mTBI and the OI groups indicates that reported behavioral difficulties are not explained by pre-existing psychosocial characteristics that place children at risk for the occurrence of injuries (e.g. lower socioeconomic status, parenting styles), nor are they the result of generic injury effects (e.g. ensuing medical treatment, stress related to the visit to the hospital, etc.). Rather, they appear to be brain-injury-specific and suggest that even in its mildest form, early brain injury may cause disruption to the developing brain serious enough to result in behavioral changes, which persist for several months post-injury. This is also supported by the fact that the mTBI and the OI group were comparable in terms of pre-injury estimates of behavior problems, thus signaling an increase in post-injury behavioral problems in the mTBI group.

Although the mean scores obtained by the children with mTBI fell within the normal range, almost 40% of children with mTBI presented with at least one score within the borderline or clinical range (above the 84th percentile) on either the Externalizing or the Internalizing problems scales. Therefore, for a considerable proportion of children with mTBI, behavioral difficulties are severe enough to warrant further clinical evaluation. The findings raise some concern for long-term outcome given that behavioral difficulties in the preschool years predict mental-health problems in later childhood, adolescence, and adulthood (e.g. Lerner et al. 1985; Shoda et al. 1990; Caspi et al. 1996; Mesman & Koot, 2001; Hirshfeld-Becker et al. 2007).

Our findings contrast with those of previous studies in which adverse outcomes were only found in more severe forms of preschool mTBI that required hospitalization (McKinlay et al. 2009) or were only associated with history of multiple mTBI (Liu & Li, 2013). Our findings also contrast somewhat with the idea that mTBI is associated with adequate psychosocial outcome with only a few children suffering negative consequences (Satz et al. 1997; Carroll et

al. 2004; Babikian & Asarnow, 2009). A possible explanation is that this cohort consists of the youngest and possibly most vulnerable age group. This aligns with conclusions from a meta-analytic review conducted by Babikian & Asarnow (2009), concluding that the variability in reported outcomes across studies pertaining to pediatric mTBI may be due to age at injury, as prior studies have found poorer outcome in younger children (Anderson & Moore, 1995; Dennis, 2000; Emery et al. 2016). Our study supports the conception that the developing brain is vulnerable to early insult.

Our results also show that children who exhibit internalizing and externalizing problems before the injury are more likely to have poorer behavioral outcome post-injury. These findings align with those of several studies suggesting that pre-morbid status predicts TBI outcome (e.g. Novack et al. 2001; Babikian et al. 2013) and are in line with the conclusions of the systematic review conducted by Emery et al. (2016) pertaining to psychiatric, psychological and behavioral manifestations of pediatric mTBI, which states that adverse outcomes are more prevalent in individuals with pre-existing psychiatric illness.

Interestingly, however, the current findings additionally suggest that maternal distress predicts the emergence of externalizing problems after the injury. It is possible that the relation between children's externalizing problems post-injury and maternal distress is reciprocal. For example, stress in parents post-injury may lead to overprotectiveness, and children may react to this manifestation of stress through defiant behavior or aggressiveness, which in turn exacerbates parental distress. Previous work in preschoolers and school-aged children with and without developmental delays indicates that child behavior problems are both an antecedent and consequence of parenting stress (Neece et al. 2012). Another hypothesis to explain the predictive link between mother distress and mother-reported post-TBI behavior problems is that the



psychological state of the mother might influence the way she perceives her child and fills out the questionnaire (Treutler & Epkins, 2003). It is likely that a higher level of stress, especially if it is related to the injury burden, leads mothers to overestimate the presence of behavioral difficulties in their child.

Although injury-related characteristics did not predict outcome in the current study, it is possible that this is due to the measures used, which present limitations when used in very young children who may not always be able to effectively communicate their symptoms and discomfort (e.g. headaches, blurred vision) and who show limited introspective capacities. The validation of more appropriate measures to document neurological signs and post-concussive symptoms in this age group could address this limitation in future work in preschool TBI research (Beaudoin et al. 2017).

## **Limitations and future directions**

The main limitation of this work is the reliance on a sole informant (the mother) for providing post-injury behavioral ratings. In addition to the fact that mothers could not be blinded to group status, this introduces personal bias and confounds related to fatigue, anxiety, and parental concerns (especially given the extensive press coverage of possible concussion effects). Future comparisons should seek to include both parents, especially as discrepancies in mother–father reports of behavior problems have previously been observed (Christensen et al. 1992; Langberg et al. 2010; van der Veen-Mulders et al. 2016). Future studies may also benefit from the inclusion of other measures, other caregivers' reports (e.g. preschool teachers) and/or direct observation. The retrospective reports used in this study to evaluate pre-morbid behavioral problems may lead to bias related to the current parental perception of child behaviors. However, there is no alternative way to circumvent the problem in this specific population in which true

pre-injury baseline data are not collected. The inclusion of indirect pre-morbid measures could alternately be viewed as a methodological strength compared with studies that fail to consider pre-existing status, which has been shown to affect outcome after brain injury (Ponsford et al. 1999; Yeates, 2010; Babikian et al. 2013). Longer-term investigation of the evolution of the problems observed here could be useful to determine whether behavioral problems tend to decrease over time, or on the contrary, whether they place children on a pathway toward more serious problems during later childhood and adolescence.

## **Conclusion**

Although several studies have investigated psychosocial outcomes in youth with mTBI, very few have targeted preschoolers despite the fact that the young developing brain is particularly vulnerable to such insults. By examining the behavioral outcomes of preschool mTBI, this study brings a significant contribution to the literature and improves on previous work in this area through methodological strengths, which include the use of two comparison groups and pre-morbid estimates of behavioral problems. Our findings show that children who sustain mTBI exhibit more internalizing and externalizing problems than their peers 6 months post-injury, and that these problems are brain-injury specific. Despite the injury being mild in nature, parental coaching, and other forms of preventive intervention from health practitioners could be beneficial given that preschoolers are vulnerable to adverse behavioral outcomes.

## References

- Abidin RR (1990) Parenting Stress Index (PSI). Charlottesville, VA: Pediatric Psychology Press.
- Achenbach TM and Rescorla LA (2000) Manual for the ASEBA Preschool Forms & Profiles: An Integrated System of Multi-Informant Assessment; Child Behavior Checklist for Ages 1 1/2-5; Language Development Survey; Caregiver-Teacher Report Form. Burlington, Vermont: University of Vermont.
- Anderson V, Catroppa C, Morse S, Haritou F and Rosenfeld J (2005) Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? *Pediatrics* 116, 1374–1382.
- Anderson V and Moore C (1995) Age at injury as a predictor of outcome following pediatric head injury: a longitudinal perspective. *Child Neuropsychology* 1, 187–202.
- Anderson V, Spencer-Smith M, Leventer R, Coleman L, Anderson P, Williams J, Greenham M and Jacobs R (2009) Childhood brain insult: can age at insult help us predict outcome? *Brain* 132, 45–56.
- Babikian T and Asarnow R (2009) Neurocognitive outcomes and recovery after pediatric TBI: meta-analytic review of the literature. *Neuropsychology* 23, 283–296.
- Babikian T, McArthur D and Asarnow RF (2013) Predictors of 1-month and 1-year neurocognitive functioning from the UCLA longitudinal mild, uncomplicated, pediatric traumatic brain injury study. *Journal of the International Neuropsychological Society* 19, 145–154.
- Beaudoin C, Désiré N, Landry-Roy C and Beauchamp MH (2017) REACTIONS to traumatic brain injury: a new post-concussive symptoms and observations checklist for early childhood. In *The 12th World Congress on Brain Injury*: New Orleans, USA.

- Carroll L, Cassidy JD, Peloso P, Borg J, von Holst H, Holm L, Paniak C and Pépin M (2004) Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the who collaborating centre task force on mild traumatic brain injury. *Journal of Rehabilitation Medicine* 36, 84–105.
- Caspi A, Moffitt TE, Newman DL and Silva PA (1996) Behavioral observations at age 3 years predict adult psychiatric disorders: longitudinal evidence from a birth cohort. *Archives of General Psychiatry* 53, 1033–1039.
- Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, Borg J, von Holst H, Holm L, Kraus J and Coronado VG (2004) Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO collaborating centre task force on mild traumatic brain injury. *Journal of Rehabilitation Medicine* 36, 28–60.
- Catroppa C, Anderson VA, Morse SA, Haritou F and Rosenfeld JV (2008) Outcome and predictors of functional recovery 5 years following pediatric traumatic brain injury (TBI). *Journal of Pediatric Psychology* 33, 707–718.
- Chapman LA, Wade SL, Walz NC, Taylor HG, Stancin T and Yeates KO (2010) Clinically significant behavior problems during the initial 18 months following early childhood traumatic brain injury. *Rehabilitation Psychology* 55, 48–57.
- Christensen A, Margolin G and Sullaway M (1992) Interparental agreement on child behavior problems. *Psychological Assessment* 4, 419–425.
- Cohen J (1992) A power primer. *Psychological Bulletin* 112, 155–159.
- Congeni J (2009) Management of the adolescent concussion victim. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews* 20, 41–56, viii.

- Crowe L, Babl F, Anderson V and Catroppa C (2009) The epidemiology of paediatric head injuries: data from a referral centre in Victoria, Australia. *Journal of Paediatrics and Child Health* 45, 346–350.
- Dennis M (2000) Childhood medical disorders and cognitive impairment: biological risk, time, development, and reserve. In Yeates KO, Ris MD and Taylor HG (eds). *Pediatric Neuropsychology: Research, Theory, and Practice*, vol. 3–22). New York: Guilford Press.
- Emery CA, Barlow KM, Brooks BL, Max JE, Villavicencio-Requis A, Gnanakumar V, Robertson HL, Schneider K and Yeates KO (2016) A systematic review of psychiatric, psychological, and behavioural outcomes following mild traumatic brain injury in children and adolescents. *Canadian Journal of Psychiatry* 61, 259–269.
- Emond A, Ormel J, Veenstra R and Oldehinkel AJ (2007) Preschool behavioral and social-cognitive problems as predictors of (pre)adolescent disruptive behavior. *Child Psychiatry and Human Development* 38, 221–236.
- Giza CC (2006) Lasting effects of pediatric traumatic brain injury. *Indian Journal of Neurotrauma* 3, 19–26.
- Goldstrohm SL and Arffa S (2005) Preschool children with mild to moderate traumatic brain injury: an exploration of immediate and post-acute morbidity. *Archives of Clinical Neuropsychology* 20, 675–695.
- Hawley CA, Ward AB, Long J, Owen DW and Magnay AR (2003) Prevalence of traumatic brain injury amongst children admitted to hospital in one health district: a population-based study. *Injury* 34, 256–260.

- Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV, Davis S, Harrington K and Rosenbaum JF (2007) Behavioral inhibition in preschool children at risk is a specific predictor of middle childhood social anxiety: a five-year follow-up. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 28, 225–233.
- Innocenti GM (2007) Subcortical regulation of cortical development: some effects of early, selective deprivations. *Progress in Brain Research* 164, 23–37.
- Keenan HT and Bratton SL (2006) Epidemiology and outcomes of pediatric traumatic brain injury. *Developmental Neuroscience* 28, 256–263.
- Keenan HT, Hooper SR, Wetherington CE, Nocera M and Runyan DK (2007) Neurodevelopmental consequences of early traumatic brain injury in 3-year-old children. *Pediatrics* 119, e616–e623.
- Langberg JM, Epstein JN, Simon JO, Loren RE, Arnold LE, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS and Pelham WE (2010) Parental agreement on ADHD symptom-specific and broadband externalizing ratings of child behavior. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders* 18, 41.
- Lerner JA, Inui TS, Trupin EW and Douglas E (1985) Preschool behavior Can predict future psychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 24, 42–48.
- Li L and Liu J (2013) The effect of pediatric traumatic brain injury on behavioral outcomes: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology* 55, 37–45.
- Liu J and Li L (2013) Parent-reported mild head injury history and behavioural performance in children at 6 years. *Brain Injury* 27, 1263–1270.

- McKinlay A, Grace R, Horwood J, Fergusson D and MacFarlane M (2009) Adolescent psychiatric symptoms following preschool childhood mild traumatic brain injury: evidence from a birth cohort. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 24, 221–227.
- Mesman J and Koot HM (2001) Early preschool predictors of preadolescent internalizing and externalizing DSM-IV diagnoses. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 40, 1029–1036.
- Miller G (2010) New guidelines aim to improve studies of traumatic brain injury. *Science* 328, 297.
- Mittenberg W, Wittner MS and Miller LJ (1997) Postconcussion syndrome occurs in children. *Neuropsychology* 11, 447–452.
- Neece CL, Green SA and Baker BL (2012) Parenting stress and child behavior problems: a transactional relationship across time. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities* 117, 48–66.
- Novack TA, Bush BA, Meythaler JM and Canupp K (2001) Outcome after traumatic brain injury: pathway analysis of contributions from premorbid, injury severity, and recovery variables. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 82, 300–305.
- Petty CR, Rosenbaum JF, Hirshfeld-Becker DR, Henin A, Hubley S, LaCasse S, Faraone SV and Biederman J (2008) The child behavior checklist broad-band scales predict subsequent psychopathology: a 5-year follow-up. *Journal of Anxiety Disorders* 22, 532–539.
- Ponsford J, Willmott C, Rothwell A, Cameron P, Ayton G, Nelms R, Curran C and Ng KT (1999) Cognitive and behavioral outcome following mild traumatic head injury in children. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 14, 360–372.

- Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE and Xi YL (2006) Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 21, 544–548.
- Satz P, Zaucha K, McCleary C and Light R (1997) Mild head injury in children and adolescents: a review of studies (1970–1995). *Psychological Bulletin* 122, 107–131.
- Schoemaker K, Mulder H, Deković M and Matthys W (2013) Executive functions in preschool children with externalizing behavior problems: a meta-analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology* 41, 457–471.
- Schwartz L, Taylor HG, Drotar D, Yeates KO, Wade SL and Stancin T (2003) Long-term behavior problems following pediatric traumatic brain injury: prevalence, predictors, and correlates. *Journal of Pediatric Psychology* 28, 251–263.
- Shoda Y, Mischel W and Peake PK (1990) Predicting adolescent cognitive and self-regulatory competencies from preschool delay of gratification: identifying diagnostic conditions. *Developmental Psychology* 26, 978–986.
- Thurber S and Sheehan WP (2012) Note on truncated T scores in discrepancy studies with the Child Behavior Checklist and Youth Self Report. *Archives of Assessment Psychology* 2, 73–80.
- Treutler CM and Epkins CC (2003) Are discrepancies Among child, mother, and father reports on children's behavior related to parents' psychological symptoms and aspects of parent–child relationships? *Journal of Abnormal Child Psychology* 31, 13–27.
- van der Veen-Mulders L, Nauta MH, Timmerman ME, van den Hoofdakker BJ and Hoekstra PJ (2016) Predictors of discrepancies between fathers and mothers in rating behaviors of preschool children with and without ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry* 26, 365–376.



- Werker JF and Tees RC (2005) Speech perception as a window for understanding plasticity and commitment in language systems of the brain. *Developmental Psychobiology* 46, 233–251.
- Wetherington CE, Hooper SR, Keenan HT, Nocera M and Runyan D (2010) Parent ratings of behavioral functioning after traumatic brain injury in very young children. *Journal of Pediatric Psychology* 35, 662–671.
- Yeates KO (2010) Mild traumatic brain injury and postconcussive symptoms in children and adolescents. *Journal of the International Neuropsychological Society* 16, 953–960.

Table 1. Participants' sociodemographic and descriptive characteristics.

|   | mTBI          | OI            | TDC           | <i>p</i> values |
|---|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| Number of participants                        | 86            | 62            | 81            | -               |
| Age at T1 assessment (months), M (S.D.)       | 43.52 (11.72) | 41.95 (11.19) | 42.33 (11.53) | 0.68            |
| Gender, <i>n</i> (%) males                    | 46 (53.49)    | 31 (50.00)    | 41 (50.61)    | 0.90            |
| Ethnicity, <i>n</i> (%)                       | -             | -             | -             | 0.36            |
| Caucasian                                     | 72 (83.72)    | 46 (74.19)    | 66 (81.48)    | -               |
| Black or Afro-American                        | 3 (0.04)      | 3 (4.84)      | 3 (3.70)      | -               |
| Hispanic                                      | 5 (5.80)      | 3 (4.84)      | 3 (3.70)      | -               |
| Asian   | 1 (3.49)      | 0 (0)         | 3 (3.70)      | -               |
| Other   | 5 (5.80)      | 8 (12.90)     | 6 (7.41)      | -               |
| Family living arrangement, <i>n</i> (%)       | -             | -             | -             | 0.43            |
| Child lives with both parents                 | 74 (86.05)    | 60 (96.77)    | 75 (92.59)    | -               |
| Child lives with mother only                  | 7 (8.14)      | 1 (1.61)      | 5 (6.17)      | -               |
| Child lives with father only                  | 1 (1.16)      | 0 (0)         | 0 (0)         | -               |
| Shared custody                                | 2 (2.33)      | 0 (0)         | 1 (1.23)      | -               |
| Parental education <sup>1</sup> , M (S.D.)    | 3.17 (1.18)   | 2.94 (0.92)   | 2.85 (0.82)   | 0.10            |
| Level of parental distress, M (S.D.)          | 1.95 (0.67)   | 1.89 (0.71)   | 1.98 (0.66)   | 0.73            |
| Pre-injury behavioral problems (T0), M (S.D.) | -             | -             | -             | -               |
| Internalizing problems                        | 8.25 (6.02)   | 6.77 (5.58)   | -             | 0.13            |
| Externalizing problems                        | 13.64 (6.66)  | 11.63 (7.45)  | -             | 0.09            |

(1) Parental education was obtained by averaging both parents' educational qualifications on an 8-level scale ranging from 'Doctoral degree' to 'Less than 7 years of school'.

Table 2. Zero-order correlations in the mTBI group among relevant study variables

|                                 | 2   | 3     | 4     | 5    | 6    | 7     | 8     | 9    | 10   | 11   | 12     | 13   | 14   | 15   | 16    | 17    | 18     | 19    | 20    | 21    |
|---------------------------------|-----|-------|-------|------|------|-------|-------|------|------|------|--------|------|------|------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| 1. Age at post-injury ass.      | .11 | -.16  | -.16  | -.09 | .12  | .04   | .14   | -.19 | .39* | .01  | .28**  | .11  | .06  | .03  | .09   | -.18  | -.04   | .02   | -.15  | -.13  |
| 2. Sex                          | -   | .29** | .15   | .09  | -.04 | .05   | .08   | -.06 | -.01 | .11  | .03    | .11  | .04  | -.12 | -.20  | .19   | -.11   | .09   | .24*  | .23*  |
| 3. Pre-injury internal probl.   |     | -     | .69** | .22* | .14  | .05   | .05   | -.05 | -.11 | .06  | .09    | -.08 | -.03 | -.13 | -.12  | -.10  | -.04   | -.04  | .62** | .37** |
| 4. Pre-injury external probl.   |     |       | -     | .18  | .17  | .00   | .06   | .05  | -.02 | .08  | .07    | -.10 | -.14 | -.16 | -.19  | -.18  | .03    | .03   | .52** | .57** |
| 5. Parental education           |     |       |       | -    | .24* | -.27* | .13   | -.13 | -.02 | -.11 | -.01   | -.05 | -.13 | .08  | -.16  | -.15  | -.22*  | .18   | .15   | .19   |
| 6. Family living arrangement    |     |       |       |      | -    | .00   | .19   | .11  | .15  | -.04 | .05    | .02  | -.08 | -.04 | .24*  | -.12  | -.18   | .30** | .10   | .18   |
| 7. Ethnicity                    |     |       |       |      |      | -     | .34** | .25* | .18  | .20  | -.04   | -.08 | .00  | -.03 | .12   | .06   | -.10   | -.05  | -.04  | .02   |
| 8. PSI <sup>1</sup>             |     |       |       |      |      |       | -     | .15  | .12  | .08  | -.21   | -.03 | -.03 | -.06 | .20   | -.05  | -.01   | .28*  | .16   | .29** |
| 9. Loss of consciousness        |     |       |       |      |      |       |       | -    | -.05 | -.04 | -.32** | -.08 | -.04 | -.04 | .20   | .10   | -.07   | .03   | -.04  | .03   |
| 10. Headaches                   |     |       |       |      |      |       |       |      | -    | .12  | .20    | .02  | .04  | -.09 | .02   | -.06  | -.12   | .12   | -.21  | -.17  |
| 11. Irritability                |     |       |       |      |      |       |       |      |      | -    | .05    | .09  | .14  | -.04 | .15   | -.03  | -.08   | .12   | -.01  | .07   |
| 12. Persistent vomiting         |     |       |       |      |      |       |       |      |      |      | -      | .18  | .04  | -.10 | .04   | -.03  | -.16   | .12   | .09   | .05   |
| 13. Drowsiness                  |     |       |       |      |      |       |       |      |      |      |        | -    | .16  | .10  | .16   | .03   | -.29** | .22*  | -.04  | .01   |
| 14. Dizziness                   |     |       |       |      |      |       |       |      |      |      |        |      | -    | -.04 | .28** | .48** | .06    | -.06  | -.10  | -.12  |
| 15. Seizure                     |     |       |       |      |      |       |       |      |      |      |        |      |      | -    | -.03  | -.04  | .04    | -.09  | -.13  | -.13  |
| 16. Visual symptoms             |     |       |       |      |      |       |       |      |      |      |        |      |      |      | -     | .04   | -.10   | .02   | .04   | .07   |
| 17. Balance/motor probl.        |     |       |       |      |      |       |       |      |      |      |        |      |      |      |       | -     | .04    | .02   | -.05  | -.02  |
| 18. Lowest GCS <sup>2</sup>     |     |       |       |      |      |       |       |      |      |      |        |      |      |      |       |       | -      | -.14  | -.01  | -.06  |
| 19. PCS-I <sup>3</sup>          |     |       |       |      |      |       |       |      |      |      |        |      |      |      |       |       |        | -     | .12   | .15   |
| 20. Post-injury internal probl. |     |       |       |      |      |       |       |      |      |      |        |      |      |      |       |       |        |       | -     | .73** |
| 21. Post-injury external probl. |     |       |       |      |      |       |       |      |      |      |        |      |      |      |       |       |        |       |       | -     |

\*  $p < .05$ . \*\*  $p < .01$

(1) PSI = Parenting Stress Index, Parental distress scale

(2) GCS = Glasgow coma score

(3) PCS-I = Post-concussive Symptom Interview (symptoms since injury)

Table 3. Injury-related characteristics.

|   | mTBI<br>n = 86 | OI<br>n = 62  |
|---|----------------|---------------|
| Age at injury (months), M (SD)              | 36.50 (11.56)  | 36.58 (17.72) |
| Cause of accident, <i>n</i> (%)             | -              | -             |
| Car accident                                | 2 (2.33)       | 0 (0)         |
| Accidental fall                             | 78 (90.70)     | 35 (56.45)    |
| Other                                       | 6 (6.98)       | 27 (43.55)    |
| Lowest Glasgow Coma Score, M (SD)           | 14.85 (0.48)   | -             |
| Presence of cerebral bleeding, <i>n</i> (%) | 7 (8.14)       | -             |
| Presence of skull fracture, <i>n</i> (%)    | 10 (11.63)     | -             |
| Diagnosis of complicated mTBI, <i>n</i> (%) | 9 (10.47)      | -             |

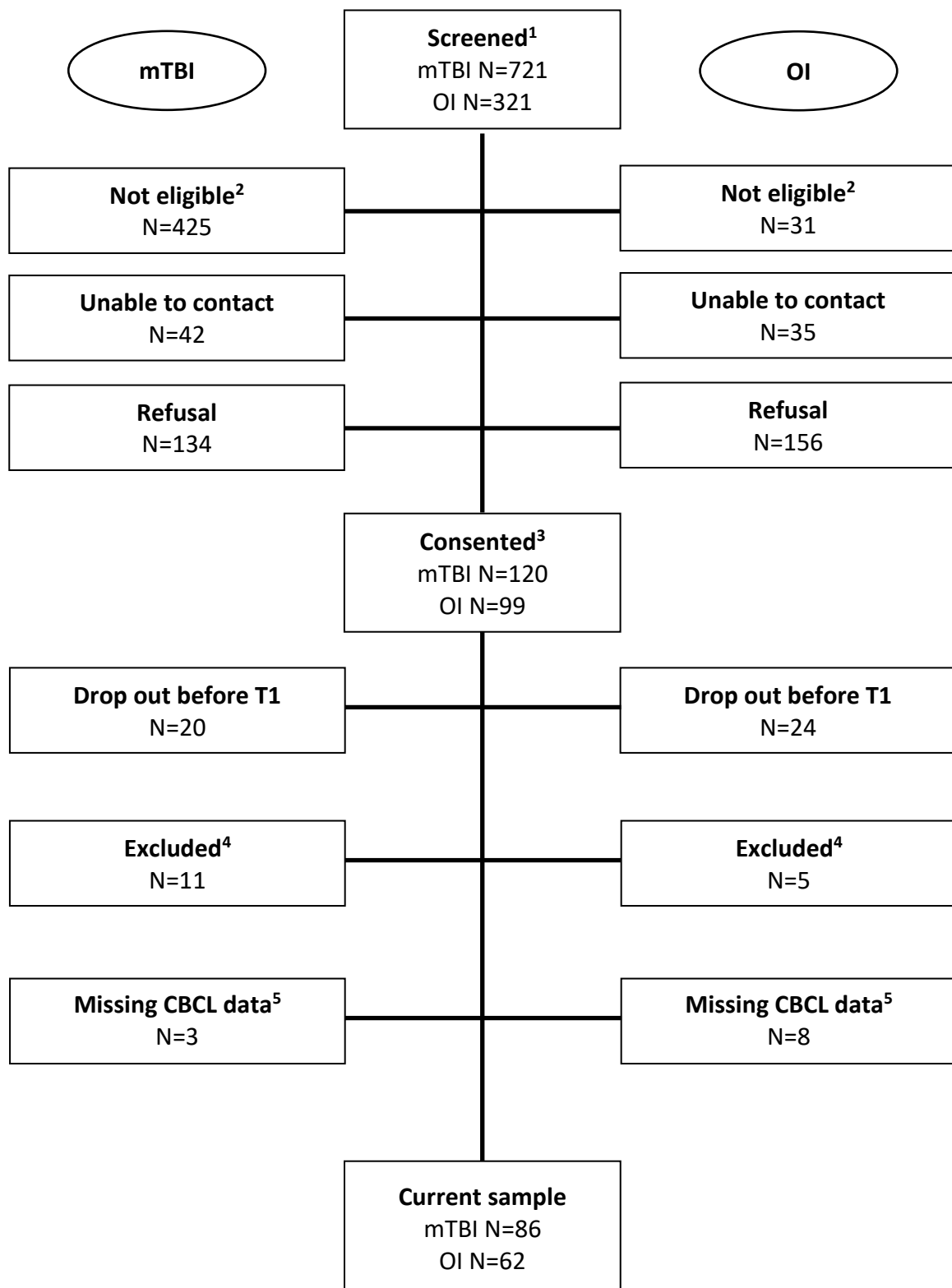


Figure 1. Recruitment and follow-up flowchart of the mTBI and OI groups.

- (1) The following emergency department diagnosis were considered for participation in the study: *mTBI group*: traumatic brain injury, head fracture, concussion, intracranial bleeding/haemorrhage, polytrauma; *OI group*: limb trauma leading to a final diagnosis of simple fracture, sprain, contusion or unspecified trauma to an extremity.
- (2) Potential participants were not eligible because they did not satisfy an inclusion and/or exclusion criteria.
- (3) *Consented* refers to those participants whose parents signed a consent form.
- (4) These participants were excluded at T1 because they did not satisfy an inclusion and/or exclusion criteria that had not been detected at recruitment.
- (5) Missing CBCL data at T1 either because the questionnaire booklet was not returned or because too many questions were left unanswered.

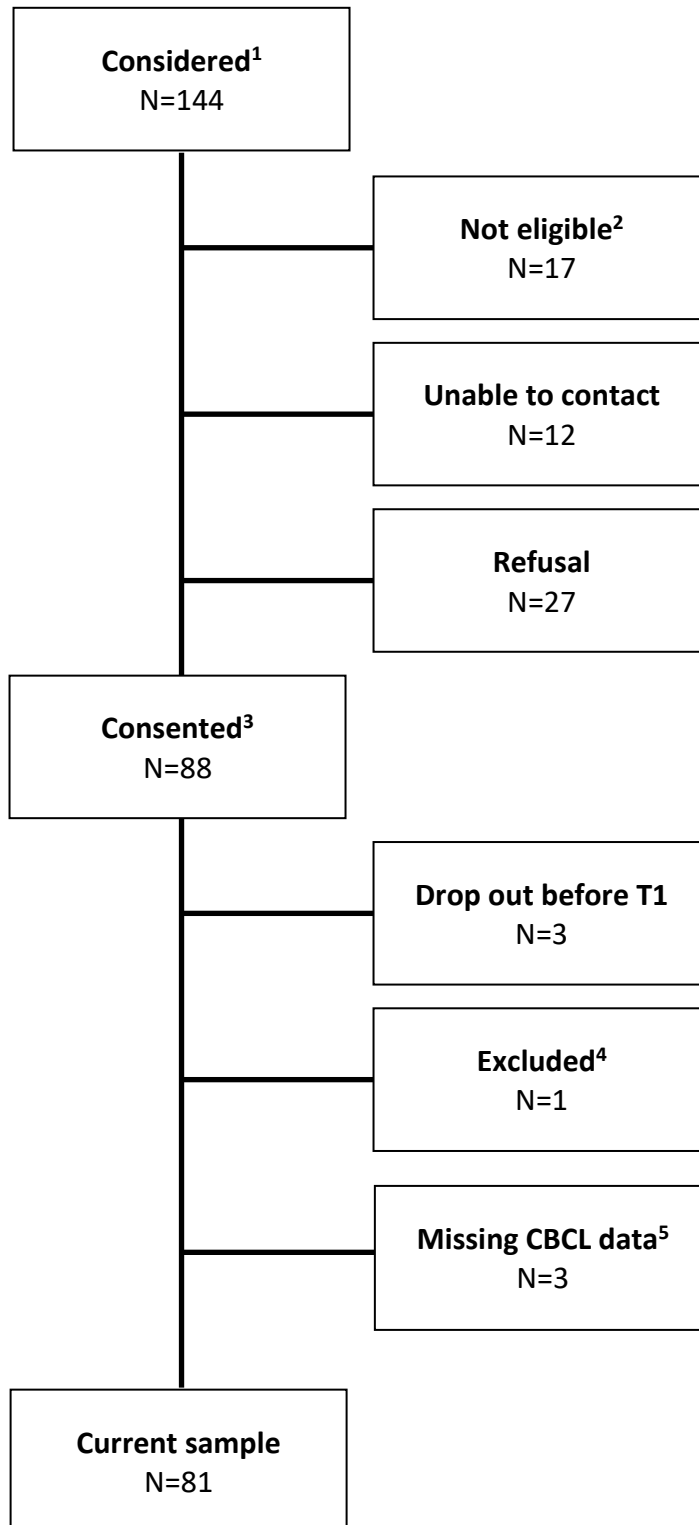


Figure 2. Recruitment and follow-up chart of the TDC.

- (1) *Considered* refers to participants whose parents were given a pamphlet of our study at the local daycare and who gave their verbal consent to be contacted by the research coordinator.
- (2) Potential participants were not eligible because they did not satisfy an inclusion and/or exclusion criteria.
- (3) *Consented* refers to those participants whose parents signed a consent form.
- (4) These participants were excluded at T1 because they did not satisfy an inclusion and/or exclusion criteria that had not been detected at recruitment.
- (5) Missing CBCL data at T1 either because the questionnaire booklet was not returned or because too many questions were left unanswered.



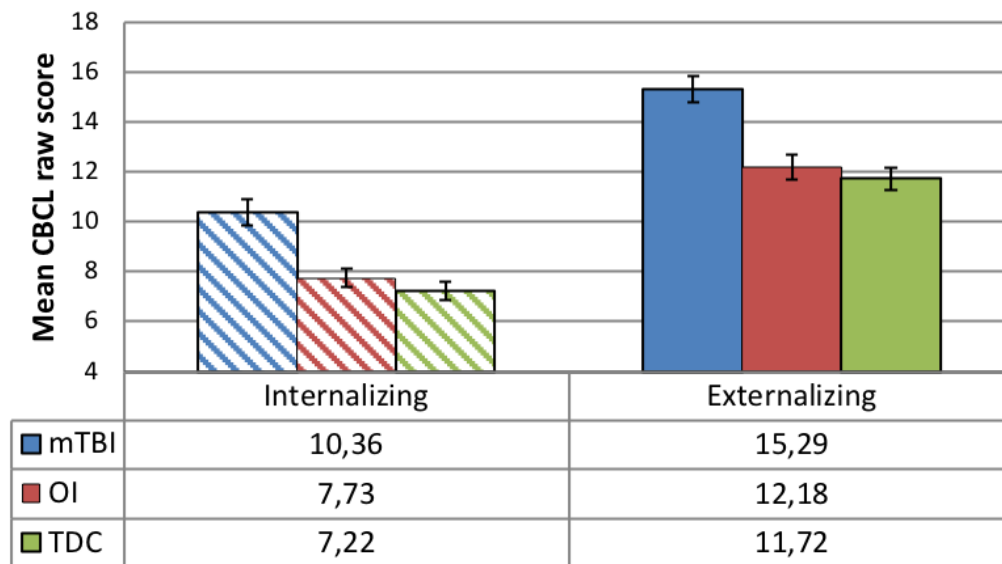


Figure 3. Mean raw scores on the CBCL internalizing and externalizing scales at TI (errors bars represent standard error).

## Article 2

Persistent changes in child behavior after early mild traumatic brain injury

Charlotte Gagner<sup>1,2</sup>, Fanny Dégeilh<sup>1,2</sup>, Annie Bernier<sup>1</sup>, & Miriam H. Beauchamp<sup>1,2</sup>

1 Department of Psychology, University of Montreal, Quebec, Canada

2 Sainte-Justine Research Center, Montreal, Quebec, Canada

Publication : Gagner, C., Dégeilh, F., Bernier, A., & Beauchamp, M.H. (2020). Persistent changes in child behavior after early mild traumatic brain injury. *Journal of Pediatric Psychology*, 45(1), 50-60. doi: 10.1093/jpepsy/jsz071.

## Abstract

**Objective:** To document longitudinal changes in internalizing and externalizing behavioral symptoms after mild traumatic brain injury (mTBI) sustained in early childhood (i.e., between 18–60 months of age). **Methods:** Participants (N = 226) were recruited to one of three groups: children with mTBI, typically developing children and orthopedic injured children. The Child Behavior Checklist was used to document the presence of internalizing and externalizing behaviors at 6, 18 and 30 months post-injury. Linear mixed-model analyses were used to examine group effects on the trajectory of internalizing and externalizing behavioral manifestations over 30 months post-injury. **Results:** Children who sustain mTBI during the preschool period have higher rates of internalizing and externalizing behavioral symptoms at the initial assessment time point and these symptoms persist up to 30 months post-injury. Moreover, results indicate that for up to 18 months post-injury, significantly more children with mTBI present behavioral difficulties that may require some form of clinical attention (i.e., scores in the borderline or clinical range), than do their orthopedically injured and non-injured peers. **Conclusions:** Sustaining mTBI early in life may lead to long-lasting behavioral changes in preschoolers (i.e. at least 30 months). These changes are likely the product of a complex interplay between neurological and non-neurological factors, both contributing to generating and maintaining behavioral difficulties.

**Keywords:** traumatic brain injury; concussions; behaviors; preschool period; longitudinal research; growth curve modeling

## Introduction

Pediatric traumatic brain injury (TBI) is a major cause of disability in children and adolescents, often resulting in disrupted neurological development and poor functioning in a range of domains. Behavioral difficulties are particularly widespread after pediatric TBI (see systematic review; Li & Liu, 2013) and previous studies indicate that the most debilitating consequences of pediatric TBI consist of emotional, behavioral and social symptoms (Beauchamp & Anderson, 2013). The majority of studies investigating the socio-behavioral consequences of pediatric TBI focus on school-aged children and adolescents. Yet, epidemiological data indicate that TBI is highly prevalent in infancy and early childhood (i.e., 0 to 5 years old; McKinlay et al., 2008) and some evidence support a higher risk of adverse psychiatric, psychological and behavioral consequences when brain insult occurs before six years of age (see systematic review; Emery et al., 2016).

However, when available, the findings regarding post-TBI behavioral problems in the youngest portion of the population are difficult to reconcile. Studies to date yield conflicting results, particularly in the case of milder injuries (mild TBI or mTBI; which also incorporates terms such as minor head injury, minor head trauma or concussion). While there are accumulating reports of the adverse behavioral consequences of mTBI before the age of 6 years (e.g., Gagner, Landry-Roy, Bernier, Gravel, & Beauchamp, 2017; Kaldoja & Kolk, 2015; Liu & Li, 2013; McKinlay, Grace, Horwood, Fergusson, & MacFarlane, 2010), other studies point to favorable outcome, with few, if any, behavioral consequences after early mTBI (e.g., Crowe, Catroppa, Babl, & Anderson, 2012; Keenan, Presson, Clark, Cox, & Ewing-Cobbs, 2018; Wetherington, Hooper, Keenan, Nocera, & Runyan, 2010). Besides, some data suggest that premorbid behavioral difficulties account for most of the problems reported in the post-acute

period following mild to moderate pediatric TBI (e.g., Fletcher, Ewing-Cobbs, Miner, Levin, & Eisenberg, 1990; Goldstrohm & Arffa, 2005). This suggests that discrepant findings related to behavioral outcomes may stem from the complex interplay of neurological factors, such as neurometabolic changes and microstructural lesions, and non-neurological factors, such as pre-morbid child characteristics, as well as family environment (e.g., parenting practices, parental psychological distress, family burden). Several studies support the moderating effect of family environment on psychosocial outcomes of pediatric TBI (e.g., Micklewright, King, O'Toole, Henrich, & Floyd, 2012; Yeates, Taylor, Walz, Stancin, & Wade, 2010).

Lack of consensus regarding behavioral status after early TBI is also likely to arise from methodological differences in study designs. For example, there is significant variability in the timing of behavior assessment post-injury. While some studies focus on the acute and sub-acute periods (e.g., Luis & Mittenberg, 2002), others look at longer-term impacts, sometimes even into adolescence (e.g., McKinlay, Grace, Horwood, Fergusson, & MacFarlane, 2009). Thus, the timeline and results of existing studies are difficult to compare, reflect a lack of longitudinal data, and preclude clear conclusions about the developmental trajectories of behavioral outcome. Well-designed longitudinal studies are especially critical when studying very young children, who experience rapid neurological changes in the course of natural development and whose socio-behavioral skills are not yet consolidated. Unlike older children and adolescents in whom post-TBI consequences usually diminish over time (Babikian & Asarnow, 2009), very young children may display distinct patterns of evolution. As such, behavioral problems may not be observed in the acute and post-acute phases, but rather lay dormant for several years and more noticeably emerge in middle to late childhood (Li & Liu, 2013), with increasing environmental expectations and social demands (McKinlay et al., 2010).

Longitudinal studies of preschool mTBI to date have used repeated group comparisons at multiple measurement time points. However, these analyses are not ideally suited to examine longitudinal changes that occur over time (Gibbons, Hedeker, & DuToit, 2010; Mirman, 2016). This is especially true for mTBI, which may induce subtle changes in behavioral functioning, which are not captured in traditional group comparisons, but that could nonetheless affect the course of child development, stopping or slowing its normal progression. Analytic methods sensitive to longitudinal changes, such as linear mixed-model analyses, are useful for more fine-grained investigation of the temporal trajectory of behavioral outcomes, while allowing the simultaneous assessment of both within-individual change and between-individual differences in change over time (Curran, Obeidat, & Losardo, 2010; Hoffman, 2015; Singer, Willett, & Willett, 2003). A recent study used linear mixed-model analyses to investigate developmental trajectories of social-emotional functioning (e.g., self-regulation, compliance, communication) after early mTBI (i.e., sustained before the age of 31 months; Keenan et al., 2018). The findings suggest that children with mild, complicated mild, and moderate TBI present good social-emotional outcome and remain developmentally on track, comparable to children with orthopedic injuries (OI), over a 12-month period. Despite these encouraging findings, the authors posit that children may actually have subtle post-injury changes not detected on the screening tool that was used (i.e., Ages & Stages Questionnaire: Social-Emotional; Salomonsson & Sled, 2010).

In summary, some evidence suggests that mTBI can lead to adverse behavioral outcomes in preschoolers, but studies specifically targeting this age group are scarce and when they exist, their conclusions are contradictory. In addition, few designs are longitudinal with repeated assessments of child behavior outcomes and even fewer use analytic methods sensitive to

longitudinal changes. It remains to be clarified whether behavioral difficulties are transient and subside, remain stable over time, or intensify with ever-increasing environmental demands. The present study is in continuity with a previous cross-sectional analysis suggesting that mothers of preschoolers (i.e., 18–60 months old) who sustain mTBI report more internalizing and externalizing behaviors in their children 6 months post-injury, compared with mothers of orthopedically-injured and non-injured children (Gagner et al., 2017). The goal of the present study was to characterize longitudinal changes in behavioral outcomes over 30 months post-injury in the same cohort of preschoolers, using linear mixed-model analyses. The analyses were exploratory given that the current state of the literature does not support a clear *a priori* hypothesis regarding the temporal trajectory of behavioral outcomes after preschool mTBI.

## **Methodology**

The data presented here constitute a sub-study of a larger prospective longitudinal cohort study investigating cognitive and social outcomes of early TBI, which was approved by the local institutional ethics review board. The current analyses focus on behavior after early, mild TBI. Results on other domains are reported elsewhere (e.g., Bellerose, Bernier, Beaudoin, Gravel, & Beauchamp, 2015; Dégeilh, Bernier, Gravel, & Beauchamp, 2018; Gagner et al., 2017; Lalonde, Bernier, Beaudoin, Gravel, & Beauchamp, 2018; Landry-Roy, Bernier, Gravel, & Beauchamp, 2017).

## **Participants**

Children were recruited to one of three groups: mild traumatic brain injury (mTBI), orthopedic injury (OI) and typically developing children (TDC). Inclusion criteria for the mTBI group were: (a) presentation to a single, tertiary care, pediatric emergency department; (b) age at injury between 18 and 60 months; (c) closed head injury with a score between 13 and 15 at

admission on the Glasgow Coma Scale; (d) at least one of the following symptoms: loss of consciousness, excessive irritability, persistent vomiting (more than two times), confusion, headaches that worsen over time, drowsiness, dizziness, motor difficulties or balance problems, blurred vision, hypersensitivity to light, and/or the presence of seizures. Of note, participants who had a diagnosis of complicated mTBI (score between 13-15 on the Glasgow Coma Scale with evidence of an intracranial lesion on clinical CT or MRI) were included (n = 10). For the OI group, inclusion criteria were: (a) presentation to a single, tertiary care, pediatric emergency department; (b) age at injury between 18 and 60 months; (c) limb trauma leading to a final diagnosis of simple fracture, sprain, contusion or unspecified trauma to an extremity. The TDC group included non-injured children of equivalent age recruited via daycare centers.

Exclusion criteria for the three groups were: (a) diagnosed congenital, neurological, developmental, psychiatric, or metabolic condition; (b) gestational age < 36 weeks; c) child and parent not fluent in French or English; d) history of prior TBI serious enough to warrant a visit to the ED; and (e) non-accidental injury (for the mTBI and OI groups).

## **Procedure**

**mTBI and OI groups.** Children presenting to the Ste-Justine Hospital emergency department between 2011 and 2015 for either mTBI or OI were screened by a research nurse based on the emergency department log. Participants fulfilling inclusion/exclusion criteria were invited to participate in the study. Families who agreed to participate were mailed a consent form and pre-injury questionnaires (Time point 0, T0) within one week of injury. They were asked to answer the questions based on their child's functioning *prior* to the accident. The research nurse and pediatric emergency medicine physician (when necessary) systematically completed a standardized case report form. Information gathered in that report was used for



descriptive purposes and to confirm inclusion/exclusion criteria. Any outstanding inclusion/exclusion criteria were confirmed through a semi-structured telephone interview with parents. At 6 months post-injury (Time point 1, T1), 18 months post-injury (Time point 2, T2) and 30 months post-injury (Time point 3, T3) mothers were asked to complete other questionnaire booklets based on their child's current functioning.

**TDC group.** Children in the TDC group were recruited via direct approach of parents and information pamphlets in urban daycare centers. Daycare centers from a range of neighborhoods with varied socio-economic conditions were targeted in order to optimize group comparability (see 3.2 for group comparisons). To ensure that the three groups were of comparable age at T1 (i.e., six months post-injury for the two clinical groups), children in the TDC group were aged between 24-66 months at the time of recruitment. Parents who expressed an interest in participating in the project with their child were contacted by phone by a research coordinator and a semi-structured interview was conducted to confirm inclusion/exclusion criteria. As soon as consent was obtained, mothers were asked to complete the first questionnaire booklet (T1).

## **Measures**

**Descriptive variables.** The Case Report Form (CRF) was completed after enrollment for both the mTBI and the OI groups. It is based on the recommendations of Miller (2010) and comprises information such as the nature and the severity of the injury, the cause of the accident, the height of fall (if applicable), clinical neuroimaging findings (if applicable), the presence of a skull fracture, clinical details related to other trauma, the length of hospital stay, the presence of neurological signs and symptoms (e.g., loss of consciousness, headaches and excessive

irritability) and the initial score recorded on the Glasgow Coma Scale (GCS), as well as the lowest GCS.

An in-house socio-demographic questionnaire was completed by one of the parents (the mother in most cases) at the time of enrollment to collect information regarding demographics (e.g., sex, ethnicity, parental education, family living arrangement).

The *Parental Distress* subscale from the Parenting Stress Index (PSI) (Abidin, 1990) was completed at T1 and T2 for all three groups. This subscale consists of 12 questions using a 5-point scale (1 = Strongly agree to 5 = Strongly disagree). This variable was included for descriptive purposes and to ensure that groups were equivalent in terms of parental distress, a variable that can be associated with post-TBI behavioral functioning (Micklewright et al., 2012). Cronbach's alpha was .87 at T1 and .87 at T2.

**Behavioral outcome.** The Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach & Rescorla, 2000) was used to document the presence of internalizing and externalizing behaviors. Age appropriate versions of the questionnaire were used (i.e., 1.5 – 5-year-old (100 items) or school-age version (118 items)). Items are rated on a three-point scale (0 = Not true; 1 = Somewhat or sometimes true; 2 = Very true or often true). The CBCL generates an Internalizing Problems score including four subscales (Emotionally reactive, Anxious/depressed, Somatic complaints and Withdrawn) and an Externalizing Problems score including two subscales (Attention problems and Aggressive behavior). For the mTBI and OI groups, the CBCL was completed retrospectively at T0 to estimate pre-injury behavioral problems. At T1, T2 and T3, mothers from all three groups were asked to complete the CBCL. Cronbach's alpha for the Internalizing and Externalizing Problems scores on the 1.5 – 5 years old CBCL version were respectively .82 and .88 at T0, .87 and .90 at T1, .87 and .87 at T2 and .84 and .89 at T3. Cronbach's alpha for

the Internalizing and Externalizing Problems scores were respectively .71 and .93 at T2 and .89 and .90 at T3. T scores were used in all analyses.

## **Statistical analyses**

**Trajectories of post-TBI behavioral outcomes.** Linear mixed-model analyses (Mirman, 2016) were used to examine group effects on the trajectory of internalizing and externalizing behavioral manifestations over 30 months post-injury. Of note, data obtained at T0 (i.e., pre-morbid estimates of behavioral problems) for the two injury groups were not included in the model since they did not apply to TDC. Analyses were carried out in R version 3.3.2 using the lme4 and the multcomp packages. Three linear models were specified and a sequential approach was used to ascertain the best-fitting models (Mirman, 2016): *i*) an unconditional growth model (Model 1) testing the linear fixed effect of time; *ii*) a conditional model (Model 2) examining the fixed effect of group (mTBI, OI, TDC) on the initial status (intercept); and *iii*) a conditional model (Model 3) examining the fixed effect of group on the rate of change (slope). Models included maximal random-effect structures (variance of the individual trajectories around the mean trajectory) that allowed the model to converge (Barr, Levy, Scheepers, & Tily, 2013). Partially missing data for outcome variables (one or two measurement points out of three) were handled with full information maximum likelihood (FIML) estimation.

The fixed effects of group on initial status and on rate of change were added individually (models 2 and 3) and their effects on model fit were evaluated using model comparison. Improvements in model fit were evaluated using a likelihood ratio test based on -2 times the change in log-likelihood (-2LL) between two competing models, which is distributed as  $\chi^2$  with degrees of freedom equal to the number of parameters added.

**Clinical significance of the results among the three groups.** As complementary analysis, chi-square ( $\chi^2$ ) tests were performed to determine whether there were group differences regarding the proportion of children whose scores were in the normal range (i.e., T scores  $\leq 59$ ), borderline range (i.e., T scores of 60 to 63) or clinical range (i.e., T scores  $\geq 64$ ) on either the Internalizing or the Externalizing problems scales. These cut-off scores established by Achenbach & Rescorla (2001) are the most efficient cutpoints, in terms of minimizing false negatives (i.e., clinically referred children scoring in the normal range), and false positives (non-referred children scoring in the clinical range). The analyses were repeated at T1, T2 and T3, to see if group differences observed at 6 months post-TBI, if any, were still present at 18 and 30 months post-TBI.

## **Results**

### **Recruitment, follow-up details and attrition**

Information on recruitment and follow-up details for all three groups are presented in Figure 1. There were no differences between families who agreed to participate in the study and those who refused, in terms of child age (mTBI:  $t(217) = 0.81, p = .42$ ; OI :  $t(216) = -0.39, p = .70$ ; TDC :  $t(111) = 0.61, p = .55$ ) and sex (mTBI:  $\chi^2(1) = 0.59, p = .44$ ; OI :  $\chi^2(1) = 0.43, p = 0.51$ ; TDC :  $\chi^2(1) = 2.28, p = .13$ ).

Concerning attrition, 13 mTBI (11%), 17 OI (17%) and 1 TDC (1%) dropped out before the first assessment time point (T0 for mTBI and OI groups and T1 for the TDC group). These families consented but never returned the questionnaires and did not show up for the first follow-up assessment. Afterwards, 6 (5%) mTBI and 10 OI (10%) dropped out between T0 and T1, 15 mTBI (17%), 7 OI (7%) and 5 TDC (6%) dropped out between T1 and T2. Finally, 3 mTBI (2%), 1 OI (1%) and 6 TDC (7%) dropped out between T2 and T3. There were no differences

between the three groups in terms of the proportion of participants who dropped out in the course of the study ( $\chi^2 (2) = 5.29, p = .07$ ). Moreover, there were no differences between participants who dropped out in the course of the study and those who maintained their participation until T3 in terms of age at assessment, sex, parental education, age at injury (i.e., for the two clinical groups) and behavioral problems at T0 and T1 (all  $p > .05$ ).

Among the participants who remained in the study until T3, some did not have complete data at given measurement timepoints (e.g., questionnaires not returned). There was no difference between the three groups in terms of the proportion of participants for which zero, one or two measurement timepoints were not completed ( $\chi^2 (4) = 4.66, p = .33$ ). As mentioned above, participants who had missing data for one or two measurement timepoints, either because they dropped out or failed to return questionnaires, were included in the analyses and these missing data were handled with FIML estimation. One participant from the mTBI group sustained a second TBI during the course of the study (between T2 and T3); thus, data collected at T3 for this participant were excluded in the analyses to avoid confounds related to multiple TBIs.

Finally, 14 mTBI (12%), 12 OI (12%) and 2 TDC (2%) were excluded from all analyses even if one or more measurement times had been completed because they did not satisfy an inclusion criterion and/or presented an exclusion criterion that was not detected at the time of recruitment (e.g., a recent diagnosis of developmental or psychiatric disorder). For example, in the mTBI group, 1 participant was excluded for prematurity, 4 were excluded because either the parent or the child was not fluent in French or English, 5 were excluded because the diagnosis of mTBI was questioned *a posteriori* (e.g., gastroenteritis more likely to explain the symptoms)

and 4 were diagnosed with a serious neurodevelopmental condition (e.g., autism spectrum disorder) during the course of the study.

## **Sample descriptive**

The final sample consisted of 226 children: 85 mTBI (44 boys, 52%), 59 OI (33 boys, 56%) and 82 TDC (40 boys, 49%). As detailed in Table 1, the three groups did not differ on demographic variables (child age at each assessment, sex, ethnicity, family living arrangement, parental education, level of parental distress) and the mTBI and OI groups did not differ on pre-injury estimates of internalizing and externalizing behaviors (T0). However, it is noteworthy that while not statistically significant, there was a trend towards significance for parental education ( $p = .09$ ) with lower parents' educational qualifications in the mTBI group compared with the two other groups. Table 2 presents injury-related characteristics.

## **Main analyses**

**Trajectories of post-TBI behavioral outcomes.** For internalizing behaviors, the best-fitting model was the first conditional model (Model 2; Table 3). There was a significant effect of group at T1 (Model 2:  $\chi^2(2) = 9.86$ ;  $p = .007$ ), but no effect of group on the rate of change across time (Model 3:  $\chi^2(2) = 3.99$ ,  $p = .14$ ). Post hoc comparisons using Bonferroni correction indicated that children in the mTBI group had significantly more internalizing problems at T1 than TDC ( $p = .005$ ). There were no significant differences between mTBI and OI and between OI and TDC (all  $ps > 0.16$ ). At T1, the estimated mean (intercept) for the internalizing problems score was 51.83 ( $SE = 1.42$ ) for the mTBI group, 48.41 ( $SE = 1.56$ ) for the OI group, and 47.40 ( $SE = 1.06$ ) for the TDC. The three groups had similar patterns of change with a slope of approximately 0.033 ( $SE = 0.034$ ) point per month (see Figure 2).

For externalizing behaviors, the best-fitting model was the first conditional model

(Model 2; Table 3). There was a significant effect of group at T1 (Model 2:  $\chi^2(2) = 8.74$ ;  $p = .01$ ), but no effect of group on the rate of change across time (Model 3:  $\chi^2(2) = 1.28$ ,  $p = .53$ ). Post hoc comparisons using Bonferroni correction indicated that mTBI had significantly more externalizing problem at T1 than TDC ( $p = .008$ ). There were no significant difference between mTBI and OI and between OI and TDC (all  $ps > 0.49$ ). At T1, the estimated mean (intercept) for the externalizing problems score was 52.27 ( $SE = 1.24$ ) for the mTBI group, 50.46 ( $SE = 1.36$ ) for the OI group and 48.56 ( $SE = 0.93$ ) for the TDC. The three groups had similar patterns of change with a slope of approximately 0.002 ( $SE = 0.03$ ) point per month (see Figure 2).

Note that a more conservative model including parental education level as a covariate was conducted for both behavioral outcome measures and yielded similar results. In order to confirm that the differences observed are not solely attributable to the ten participants with complicated mTBI, the analyses were also repeated without this subgroup of participants. Again, the model yielded similar results, indicating that the inclusion of complicated mTBI participants does not account for the higher rate and persistence of behavioral problems overall in the mTBI group.

**Clinical significance of the results among the three groups.** For internalizing behaviors, at T1, 28.2% of children in the mTBI group had a score in the clinical or borderline range, compared to 19.0% in the OI group and 12.3% in the TDC group. These differences are statistically significant ( $\chi^2(2, N = 224) = 6.59$ ,  $p = .04$ ). Similarly, at T2, the group difference remained significant with an even higher percentage of mTBI children (34.4%) presenting with clinical or borderline scores ( $\chi^2(2, N = 182) = 11.20$ ,  $p = .004$ ), compared to the OI (16.0%) and TDC group (11.8%). However, at T3, there was no significant group difference in terms of the proportion of children with borderline or clinically significant scores ( $p = .14$ ). For the mTBI

group, 25.0% of children had a score in the clinical or borderline range, compared to 14.7% in the OI group and 10.9% in the TDC group. It should be noted that because of attrition, sample size decreased between T1 and T3, which may explain the lack of significance at T3 despite comparable proportions as at T1.

For externalizing behaviors, the pattern of results is the same, with significant group differences at both T1 and T2 ( $\chi^2(2, n = 224) = 16.59, p = .001$  at T1;  $\chi^2(2, n = 182) = 7.17, p = .028$  at T2), but not at T3. More precisely, at T1, 30.6% of children in the mTBI group had a score in the clinical or borderline range, compared with 17.2% in the OI group and only 6.2% in the TDC group. At T2, 26.6% of children in the mTBI group had a score in the clinical or borderline range, compared with 18% in the OI group and only 8.8% in the TDC group. Finally, at T3, percentages were largely comparable for all three groups ( $p = .72$ ), with 19.2% of children in the mTBI group who had a score in the clinical or borderline range, 20.6% in the OI group and 14.5% in the TDC group.

## **Discussion**

The aim of this study was to document longitudinal changes in internalizing and externalizing behavior in children aged 18–60 months with mTBI. In keeping with a previous study in the same cohort (Gagner et al., 2017), the results indicate that children who sustain mTBI during the preschool period have higher rates of internalizing and externalizing behavioral symptoms six months post-injury. Although the mean scores remain below the clinical significance level cut-off for all three groups including the mTBI group, mothers of children with mTBI reported significantly more behavioral problems in their children than did mothers of typically developing children, with whom they interact on a daily basis.



Moreover, there was no effect of group on the rate of behavioral change across time. Consequently, the higher rates of internalizing and externalizing symptoms observed in the mTBI group at the initial assessment time point (i.e., six months post-injury) persist up to 30 months post-injury. In addition, the results indicate that for up to 18 months post-injury, significantly more children with mTBI present behavioral difficulties that may require some form of clinical attention (i.e., scores in the borderline or clinical range), compared with orthopedically injured and non-injured peers. At 30 months post-injury, proportions of children with behavioral difficulties were largely comparable among the three groups for externalizing behaviors (i.e., 19% of children with mTBI compared with 21% of children with orthopedic injuries and 15% of typically developing children), suggesting that the subgroup of children with mTBI who presented clinically elevated scores at 6 and 18 months post-injury returned to expected rates of behavioral manifestations or only present subclinical symptoms at this time. For internalizing behaviors, however, even though group differences were no longer significant (perhaps due to decreased group sizes), it is noteworthy that there were still 25% of children with mTBI who presented with clinically elevated rates for symptoms related to anxiety/depression, somatic complaints, withdrawn and being emotionally reactive, compared with only 11% in the TDC group.

Together, the results of this study indicate that sustaining mTBI early in life may lead to persistent behavioral changes in preschoolers (i.e. for at least 30 months after the accident). Although at the group level these behavioral manifestations are subclinical (i.e., mean scores within the normal range), a sub-group of mTBI children do present long-lasting internalizing and externalizing symptoms that are sufficiently elevated to require clinical attention. These findings echo previous reports in older children with TBI that have also identified subgroups of

children with poorer outcomes (e.g., Babikian et al., 2011; Beauchamp et al., 2018), sometimes referred to as “the miserable minority” (Wood, 2004). It is possible that in some other studies of early mTBI, residual difficulties in sub-groups of patients are obscured by group inferential statistical analyses (Iverson, 2010) and this may explain why studies to date yield conflicting results, with some pointing to favorable behavioral outcome at the group level (e.g., Crowe, Catroppa, Babl, & Anderson, 2012; Keenan, Presson, Clark, Cox, & Ewing-Cobbs, 2018). Even if a majority of children who sustain mTBI present favorable outcome, it should not be assumed that all children are free of behavioral consequences since sub-groups with more adverse manifestations may exist, as is the case in the current study.

The diathesis-stress paradigm proposed by Wood (2004) to explain post-concussion syndrome seems particularly appropriate for interpreting the results of the present study. This paradigm assumes that an interaction between specific vulnerabilities and stressors may trigger a behavioral disturbance in an individual, while in contrast, the risks of vulnerable people developing a condition may be reduced if they are protected from certain stressors and made to feel secure. Based on the findings of the present study, it seems that behavioral difficulties after mTBI are indeed present but remain subclinical at the group level. However, a sub-group of more vulnerable children exists (i.e., presenting scores in the borderline or clinical range), which is likely to be composed of children with pre-disposing vulnerability factors, related to temperament, genetics or family environment. In fact, prior studies of pediatric TBI have already shown that family environment accounts for significant variance in psychosocial outcomes following pediatric TBI (e.g., Yeates, Taylor, Walz, Stancin, & Wade, 2010) and this may be especially true in early childhood, a period during which family environment is closely linked

to social development and parents model emotion management and adequate behaviors for their children.

## **Strengths and limitations**

This study offers a significant contribution to the relatively scarce and inconsistent literature on the behavioral consequences of early TBI. Its unique contribution is associated with methodological strengths including: 1) a prospective longitudinal design following children for three discrete assessment time points over a period of 30 months post-injury; 2) two control groups allowing comparison with children who sustained other injuries and typically developing peers; 3) linear mixed-model analyses to characterize longitudinal trajectories of behavioral changes. Studies that have used this analytic method, which overcomes some of the challenges associated with longitudinal designs (e.g., unequally spaced time points, partially missing data), have mainly targeted more severe forms of TBI, older children and/or other domains of functioning, such as postconcussive symptoms and cognitive development (e.g., Gerrard-Morris et al., 2009; Yeates et al., 2009). The results of the current study should, however, be interpreted alongside a few limitations. First, behavioral ratings are solely based on maternal reports and thus subject to parental bias. A meta-analysis of interparental agreement on behavioral problems on the CBCL shows that parental correspondence is lower for younger children than for adolescents when examining internalizing behavior problems (Duhig, Renk, Epstein, & Phares, 2000). In addition to obtaining the perception of a single respondent, an additional limitation consists of the use of only one form of measurement (i.e., a subjective questionnaire), to the detriment of other forms of measurement such as direct observations in ecological settings. Second, as is inevitably the case in longitudinal research, some participants were lost to attrition. It is possible that the parents who dropped out of the study before the last assessment time point

are those who were no longer motivated to participate because they did not have any concerns about their child's functioning. This may have resulted in an underrepresentation of children with mTBI presenting favorable outcome at the last measurement time point. Finally, another limitation of the study is that the study sample is homogeneous, as it consists mainly of Caucasian children recruited in an urban center.

Future studies should analyze the perceptions of both mothers and fathers and could also attempt direct behavioral observations, either in a laboratory or natural settings (e.g., daycare/kindergarten), which would offer greater ecological validity. Moreover, additional studies should also seek to follow children beyond 30 months post-TBI, in order to investigate if increased behavioral and social demands throughout elementary school and early adolescence leads to greater behavioral problems. In addition, future studies should also conduct a more comprehensive assessment of risk factors for behavioral problems post-TBI, as it is probable that the persistence of behavioral symptoms after early mTBI is the product of a cyclic interplay between neurological and non-neurological factors, both of which contribute to generating and maintaining behavioral difficulties. As such, it would be relevant to include measures of parental sensitivity and parenting practices and to see the contributing effect of these variables at different measurement times. Moreover, epigenetic studies investigating the role of environmental factors along with genetic determined individual differences implicated in neuroplasticity mechanisms could lead to a better understanding of the genesis and persistence of behavioral difficulties after mTBI.

## **Conclusion**

Preschool children (i.e., 18–60 months of age) who sustain mTBI present more internalizing and externalizing symptoms, according to their mothers, compared with typically

developing children and these behavioral changes persist up to 30 months post-injury. Although behavioral symptoms are non-clinical at the group level, there is evidence of a subgroup of children with mTBI who present clinically significant behavioral symptoms. Adverse behavioral outcome of preschool mTBI is likely to be a product of a complex inter-play between neurological and non-neurological factors, both contributing to generating and maintaining behavioral difficulties. Thus, in order to provide better clinical management for young children with mTBI, future studies should consider gene-environment interactions and identify psychosocial risk factors for poorer behavioral outcome.

## References

- Abidin, R. R. (1990). Parenting Stress Index (PSI): Pediatric Psychology Press Charlottesville, VA.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. (2001). ASEBA school-age forms & profiles: Aseba Burlington, VT.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2000). Manual for the ASEBA preschool forms and profiles (Vol. 30): Burlington, VT: University of Vermont, Research center for children, youth, & families.
- Babikian, T., & Asarnow, R. (2009). Neurocognitive Outcomes and Recovery After Pediatric TBI: Meta-Analytic Review of the Literature. *Neuropsychology*, 23(3), 283-296.
- Babikian, T., Satz, P., Zaucha, K., Light, R., Lewis, R. S., & Asarnow, R. F. (2011). The UCLA Longitudinal Study of Neurocognitive Outcomes Following Mild Pediatric Traumatic Brain Injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(5), 886-895.
- Barr, D. J., Levy, R., Scheepers, C., & Tily, H. J. (2013). Random effects structure for confirmatory hypothesis testing: Keep it maximal. *Journal of Memory and Language*, 68(3), 10.1016/j.jml.2012.1011.1001.
- Beauchamp, M., & Anderson, V. (2013). Cognitive and psychopathological sequelae of pediatric traumatic brain injury *Handbook of clinical neurology* (Vol. 112, pp. 913-920): Elsevier.
- Beauchamp, M. H., Aglipay, M., Yeates, K. O., Desire, N., Keightley, M., Anderson, P., . . . Zemek, R. (2018). Predictors of neuropsychological outcome after pediatric concussion. *Neuropsychology*, 32(4), 495-508.

- Bellerose, J., Bernier, A., Beaudoin, C., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2015). When Injury Clouds Understanding of Others: Theory of Mind after Mild TBI in Preschool Children. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(7), 483-493.
- Crowe, L., Catroppa, C., Babl, F. E., & Anderson, V. (2012). Intellectual, Behavioral, and Social Outcomes of Accidental Traumatic Brain Injury in Early Childhood. *Pediatrics*, 129(2), e262.
- Curran, P. J., Obeidat, K., & Losardo, D. (2010). Twelve Frequently Asked Questions About Growth Curve Modeling. *Journal of Cognition and Development*, 11(2), 121-136.
- Dégeilh, F., Bernier, A., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2018). Developmental trajectories of adaptive functioning following early mild traumatic brain injury. *Developmental Psychobiology*, 60(8), 1037-1047.
- Duhig, A. M., Renk, K., Epstein, M. K., & Phares, V. (2000). Interparental agreement on internalizing, externalizing, and total behavior problems: A meta-analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 7(4), 435-453.
- Emery, C. A., Barlow, K. M., Brooks, B. L., Max, J. E., Villavicencio-Requis, A., Gnanakumar, V., . . . Yeates, K. O. (2016). A Systematic Review of Psychiatric, Psychological, and Behavioural Outcomes following Mild Traumatic Brain Injury in Children and Adolescents. *Canadian Journal of Psychiatry*, 61(5), 259-269.
- Fletcher, J. M., Ewing-Cobbs, L., Miner, M. E., Levin, H. S., & Eisenberg, H. M. (1990). Behavioral changes after closed head injury in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58(1), 93.

- Gagner, C., Landry-Roy, C., Bernier, A., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2017). Behavioral consequences of mild traumatic brain injury in preschoolers. *Psychological Medicine*, 48(9), 1551-1559.
- Gerrard-Morris, A., Taylor, H. G., Yeates, K. O., Walz, N. C., Stancin, T., Minich, N., & Wade, S. L. (2009). Cognitive development after traumatic brain injury in young children. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(1), 157-168.
- Gibbons, R. D., Hedeker, D., & DuToit, S. (2010). Advances in Analysis of Longitudinal Data. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6(1), 79-107.
- Goldstrohm, S. L., & Arffa, S. (2005). Preschool children with mild to moderate traumatic brain injury: An exploration of immediate and post-acute morbidity. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 675-695.
- Hoffman, L. (2015). *Longitudinal analysis: Modeling within-person fluctuation and change*: Routledge.
- Iverson, G. L. (2010). Mild traumatic brain injury meta-analyses can obscure individual differences. *Brain Injury*, 24(10), 1246-1255.
- Kaldoja, M. L., & Kolk, A. (2015). Does gender matter? Differences in social-emotional behavior among infants and toddlers before and after mild traumatic brain injury: a preliminary study. *Journal of Child Neurology*, 30(7), 860-867.
- Keenan, H. T., Presson, A. P., Clark, A. E., Cox, C. S., & Ewing-Cobbs, L. (2018). Longitudinal Developmental Outcomes after Traumatic Brain Injury in Young Children: Are Infants More Vulnerable Than Toddlers? *Journal of Neurotrauma*.



- Lalonde, G., Bernier, A., Beaudoin, C., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2018). Investigating social functioning after early mild TBI: the quality of parent–child interactions. *Journal of Neuropsychology*, 12(1), 1-22.
- Landry-Roy, C., Bernier, A., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2017). Predictors of Sleep Outcomes Following Mild Traumatic Brain Injury in Preschoolers: Subjective and Objective Assessment of Outcome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 32(6).
- Li, L., & Liu, J. (2013). The effect of pediatric traumatic brain injury on behavioral outcomes: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(1), 37-45.
- Liu, J., & Li, L. (2013). Parent-reported mild head injury history and behavioural performance in children at 6 years. *Brain Injury*, 27(11), 1263-1270.
- Luis, C. A., & Mittenberg, W. (2002). Mood and anxiety disorders following pediatric traumatic brain injury: a prospective study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(3), 270-279.
- McKinlay, A., Grace, R., Horwood, J., Fergusson, D., & MacFarlane, M. (2009). Adolescent Psychiatric Symptoms Following Preschool Childhood Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 24, 221-227.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Horwood, L. J., Fergusson, D. M., & MacFarlane, M. R. (2010). Long-term behavioural outcomes of pre-school mild traumatic brain injury. *Child: Care, Health and Development*, 36(1), 22-30.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Horwood, L. J., Fergusson, D. M., Ridder, E. M., & MacFarlane, M. R. (2008). Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort. *Brain Injury*, 22(2), 175-181.

- Micklewright, J. L., King, T. Z., O'Toole, K., Henrich, C., & Floyd, F. J. (2012). Parental Distress, Parenting Practices, and Child Adaptive Outcomes Following Traumatic Brain Injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(2), 343-350. doi: 10.1017/S13555617711001792
- Miller, G. (2010). New guidelines aim to improve studies of traumatic brain injury. *Science*, 328(5976), 297. doi: 10.1126/science.328.5976.297
- Mirman, D. (2016). *Growth curve analysis and visualization using R*: CRC Press.
- Salomonsson, B., & Sled, M. (2010). The Ages & Stages Questionnaire: Social-Emotional: A validation study of a mother-report questionnaire on a clinical mother-infant sample. *Infant Mental Health Journal*, 31(4), 412-431.
- Singer, J. D., Willett, J. B., & Willett, J. B. (2003). *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*: Oxford university press.
- Wetherington, C. E., Hooper, S. R., Keenan, H. T., Nocera, M., & Runyan, D. (2010). Parent Ratings of Behavioral Functioning After Traumatic Brain Injury in Very Young Children. *Journal of Pediatric Psychology*, 35(6), 662-671.
- Wood, R. (2004). Understanding the 'miserable minority': a diathesis-stress paradigm for post-concussional syndrome. *Brain Injury*, 18(11), 1135-1153.
- Yeates, K. O., Taylor, H. G., Rusin, J., Bangert, B., Dietrich, A., Nuss, K., . . . Jones, B. L. (2009). Longitudinal trajectories of postconcussive symptoms in children with mild traumatic brain injuries and their relationship to acute clinical status. *Pediatrics*, 123(3), 735-743.

Yeates, K. O., Taylor, H. G., Walz, N. C., Stancin, T., & Wade, S. L. (2010). The family environment as a moderator of psychosocial outcomes following traumatic brain injury in young children. *Neuropsychology*, 24(3), 345-356.

Table 1. Participants' sociodemographic and descriptive characteristics.

|   | mTBI<br>n = 85 | OI<br>n = 59  | TDC<br>n = 82 | F / t / $\chi^2$ | p-Value |
|---|----------------|---------------|---------------|------------------|---------|
| Age at assessment (months), M (SD)          | -              | -             | -             | -                | -       |
| At the first assessment time point (T1)     | 43.19 (11.7)   | 41.08 (11.01) | 43.47 (11.36) | 0.85             | .43     |
| At the second assessment time point (T2)    | 56.09 (11.28)  | 53.39 (12.02) | 55.86 (11.96) | 0.88             | .42     |
| At the third assessment time point (T3)     | 67.87 (11.62)  | 64.37 (10.78) | 69.16 (11.66) | 1.88             | .16     |
| Sex, <i>n</i> (%) males                     | 44 (51.8)      | 33 (55.9)     | 40 (48.8)     | 0.97             | .62     |
| Ethnicity (Caucasian), <i>n</i> (%)         | 71 (83.5)      | 47 (79.7)     | 66 (82.5)     | 3.67             | .89     |
| Family living arrangement, <i>n</i> (%)     | -              | -             | -             | 6.07             | .42     |
| Child lives with both parents               | 74 (88.1)      | 57 (98.3)     | 74 (92.5)     | -                | -       |
| Child lives with mother only                | 7 (8.3)        | 1 (1.7)       | 5 (6.3)       | -                | -       |
| Shared custody                              | 2 (2.4)        | 0 (0)         | 1 (1.3)       | -                | -       |
| Parental education <sup>1</sup> , M (SD)    | 3.18 (1.18)    | 2.92 (0.93)   | 2.85 (0.82)   | 2.40             | .09     |
| Level of parental distress, M (SD)          | -              | -             | -             | -                | -       |
| At the first assessment time point (T1)     | 2.03 (0.65)    | 1.93 (0.66)   | 2.07 (0.66)   | 0.79             | .46     |
| At the second assessment time point (T2)    | 1.92 (0.6)     | 1.98 (0.58)   | 1.98 (0.71)   | 1.66             | .85     |
| Pre-injury behavioral problems (T0), M (SD) | -              | -             | -             | -                | -       |
| Internalizing problems                      | 49.72 (10.22)  | 46.59 (10.67) | -             | 1.68             | .10     |
| Externalizing problems                      | 50.85 (9.32)   | 48.65 (9.77)  | -             | 1.29             | .20     |

- (1) Parental education was obtained by averaging both parents' educational qualifications on an 8-level scale ranging from 'Doctoral degree' to 'Less than 7 years of school'. For participants for whom the value was available for only one of the two parents, the latter was used.

Table 2. Injury-related characteristics.

|   | mTBI<br>n = 85 | OI<br>n = 59  |
|---|----------------|---------------|
| Age at injury (months), M (SD)                    | 36.51 (11.62)  | 34.41 (11.21) |
| Cause of accident, <i>n</i> (%)                   | -              | -             |
| Car accident                                      | 2 (2.4)        | 0 (0)         |
| Accidental fall                                   | 75 (88.2)      | 37 (62.7)     |
| Other   | 8 (9.4)        | 22 (37.3)     |
| Type of orthopedic injury                         | -              | -             |
| Fracture  | -              | 30 (50.85)    |
| Contusion   | -              | 5 (8.47)      |
| Laceration  | -              | 1 (1.69)      |
| Other   | -              | 23 (38.98)    |
| Lowest Glasgow Coma Score, M (SD)                 | 14.83 (0.49)   | -             |
| Loss of consciousness <sup>1</sup> , <i>n</i> (%) | 15 (17.6)      | -             |
| Presence of cerebral bleeding, <i>n</i> (%)       | 6 (7.1)        | -             |
| Presence of skull fracture, <i>n</i> (%)          | 9 (10.6)       | -             |
| Diagnosis of complicated mTBI, <i>n</i> (%)       | 10 (16.95)     | -             |
| Medication after injury, <i>n</i> (%)             | 50 (59.5)      | -             |

(1) Clear loss of consciousness or suspected by parents.

Table 3. Results of the linear mixed-model analyses on CBCL scores

|                      |        | Goodness-of-fit | Likelihood ratio test |          |
|----------------------|--------|-----------------|-----------------------|----------|
|                      | AIC    | log-likelihood  | $\chi^2$              | <i>p</i> |
| <b>Internalizing</b> |        |                 |                       |          |
| Model 1              | 4051.4 | -2021.7         | -                     | -        |
| Model 2*             | 4045.5 | -2016.8         | 9.86                  | .007     |
| Model 3              | 4045.5 | -2014.8         | 3.99                  | .14      |
| <b>Externalizing</b> |        |                 |                       |          |
| Model 1              | 3916.6 | -1954.3         | -                     | -        |
| Model 2*             | 3911.8 | -1949.9         | 8.74                  | .01      |
| Model 3              | 3914.6 | -1949.3         | 1.28                  | .53      |

Model 1: unconditional growth model testing the linear fixed effect of time.

Model 2: conditional model examining the fixed effect of group on initial status (intercept).

Model 3: conditional model examining the fixed effect of group on rates of change (slope).

\*Best-fitting model

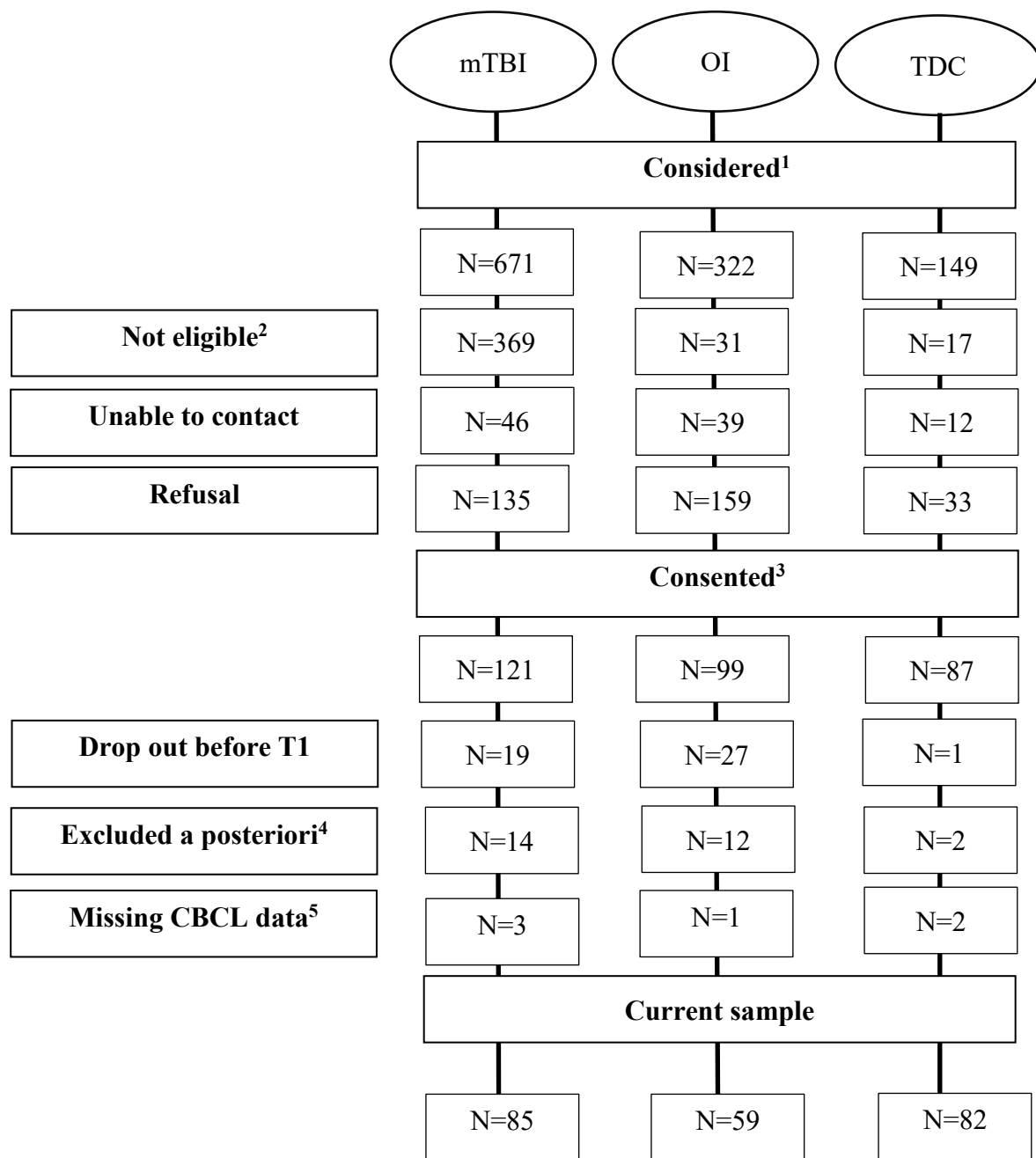


Figure 1. Recruitment and follow-up chart.

- (6) The following emergency department diagnosis were considered for participation in the study: mTBI group: traumatic brain injury, head fracture, concussion, intracranial bleeding/haemorrhage, polytrauma; OI group: limb trauma leading to a final diagnosis of simple fracture, sprain, contusion or unspecified trauma to an extremity. For the TDC group, *considered* refers to participants whose parents were given a pamphlet of our study at the local daycare and who gave their verbal consent to be contacted by the research coordinator.
- (7) Potential participants were not eligible because they did not satisfy an inclusion and/or exclusion criteria.
- (8) *Consented* refers to those participants whose parents signed a consent form.
- (9) These participants were excluded a posteriori, even if one or more measurement times had been completed, because they did not satisfy an inclusion and/or exclusion criteria that had not been detected at recruitment.
- (10) Missing CBCL data for all three measurement times (e.g., failure to return the questionnaire booklet).

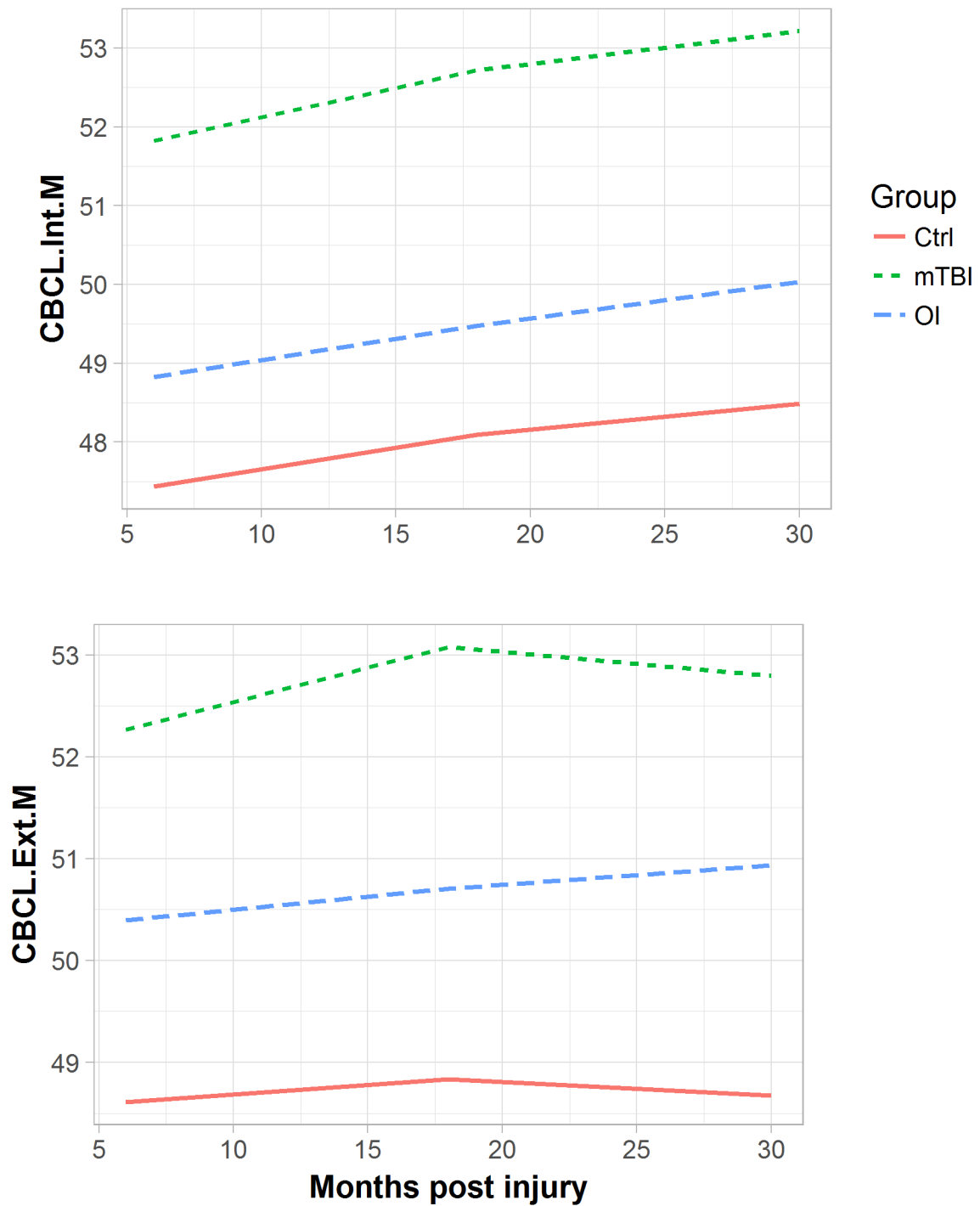


Figure 2. Linear best-fitting model for CBCL Internalizing and Externalizing Problems scores. There was no effect of group on the rate of behavioral change across time.



## Article 3

BDNF Val66Met polymorphism and internalizing behaviors after early mild traumatic brain injury

Charlotte Gagner<sup>1-2</sup>, Carola Tuerk<sup>1</sup>, Louis De Beaumont<sup>3-4</sup>, Annie Bernier<sup>1</sup>, & Miriam H. Beauchamp<sup>1-2</sup>

1 Department of Psychology, University of Montreal, Quebec, Canada

2 Sainte-Justine Hospital Research Center, Montreal, Quebec, Canada

3 Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal Research Center, Montreal, Quebec, Canada

4 Department of Surgery, University of Montreal, Quebec, Canada

Publication : Gagner, C., Turk, C., De Beaumont, L., Bernier, A., & Beauchamp, M.H. (soumis). BDNF Val66Met polymorphism and internalizing behaviors after early mild traumatic brain injury. Manuscrit soumis pour publication à *Journal of Neurotrauma*.

## Abstract

**Background:** Pediatric traumatic brain injury (TBI) can lead to adverse emotional, social and behavioral consequences. However, post-TBI outcome is difficult to predict due to significant individual variability, likely reflecting a complex interaction between injury- and child-related variables. Among these variables are genetically determined individual differences, which can modulate TBI outcome through their influence on neuroplasticity mechanisms. In this study, we examined the effect of Val66Met, a common polymorphism of the BDNF gene known to be involved in neuroplasticity mechanisms, on behavioral symptoms of mild TBI sustained in early childhood. **Methods:** This work is part of a prospective, longitudinal cohort study of early TBI. The current sample consisted of 145 children, aged between 18 and 60 months, assigned to one of three participant groups: mild TBI, orthopedic injury and typically developing children. Participants provided a saliva sample to detect the presence of the Val66Met polymorphism, and the Child Behavior Checklist was used to document the presence of behavioral symptoms at 6- and 18-months post-injury. **Results:** At 6-months post-injury, non-carriers of the Val66Met polymorphism (i.e., Val/Val homozygotes) in the mTBI group presented significantly more internalizing symptoms (e.g., anxiety/depression and somatic complaints) than Val66Met carriers, which were similar to orthopedically injured and typically developing children. However, at 18 months post-injury, all children with mTBI presented more internalizing symptoms, independent of genotype. **Conclusion:** The results of the study provide evidence for a protective effect of the Val66Met polymorphism on internalizing behavior symptoms six months after preschool mTBI. In the particular context of early childhood mTBI, it appears that enhanced potential for neural plasticity in Val/Val homozygotes might be more deleterious than beneficial for internalizing behaviors.

**Keywords:** Traumatic brain injury; Concussions; Children; Behaviors; Genetic

## Introduction

Pediatric traumatic brain injury (TBI) can lead to impaired functioning in a range of neurocognitive and psychosocial domains (e.g., Babikian & Asarnow, 2009; Trenchard, Rust, & Bunton, 2013), and typically follows a dose-response relationship with regard to injury severity and the extent or chronicity of consequences (Anderson, Catroppa, Morse, Haritou, & Rosenfeld, 2005). In the case of milder forms of TBI (concussion or mild TBI; mTBI), adverse consequences are transient and resolve within a few weeks for most children (Keightley et al., 2014; Zemek et al., 2016). However, there is evidence that some children are more vulnerable to the effects of mTBI and display significant and persistent problems after injury, especially in social and behavioral domains (e.g., Liu & Li, 2013; McKinlay, Grace, Horwood, Fergusson, & MacFarlane, 2010).

Differential recovery outcomes and trajectories are likely the result of a complex interplay between injury characteristics, child-specific variables such as age at injury and pre-injury functioning (e.g., Anderson & Moore, 1995; Gagner, Landry-Roy, Bernier, Gravel, & Beauchamp, 2018) and environmental factors such as socio-economic status and parenting practices (e.g., Yeates et al., 2004; Yeates, Taylor, Walz, Stancin, & Wade, 2010). In addition, some authors suggest that genetically determined individual differences may modulate TBI outcome through their influence on neuroplasticity mechanisms (Davidson, Cusimano, & Bendena, 2014; McAllister, 2010; Pearson-Fuhrhop, Burke, & Cramer, 2012). Neuroplasticity consists of the ability of the brain to change and adapt as a result of experience (i.e., experience-dependent plasticity), or to reorganize following an acquired brain injury (i.e., lesion-induced plasticity). These changes and reorganization processes occur at a molecular, synaptic, and cellular level, as well as through more global network changes (Su, Veeravagu, & Grant, 2016).

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF), encoded by the BDNF gene, is of particular interest when studying neuroplasticity mechanisms and has received considerable attention with respect to lesion-induced plasticity and acquired brain injury outcome. BDNF is the most abundant neurotrophin present throughout the brain and plays a key role in neuronal survival, synaptic plasticity and neurogenesis (Barde, 1994; Huang & Reichardt, 2001; Snider, 1994; Thoenen, 1995). Animal models of experimental brain injury reveal acute up-regulation of neurotrophic factors, such as BDNF, in the central nervous system (Mocchetti & Wrathall, 1995). In keeping with this, in a study of children aged 3 months to 16 years with severe TBI, BDNF levels in cerebrospinal fluid and plasma showed a sharp peak acutely after injury (Chiaretti et al., 2003). This increase is thought to reflect an endogenous attempt of neuroprotection against biochemical and molecular changes induced by the brain insult, while contributing to synaptic reorganization processes, thus protecting against neurological damages and cognitive deficits (Chiaretti et al., 2003; Khalin et al., 2016; Mattson & Scheff, 1994).

The BDNF gene has several polymorphisms, of which the Val66Met (also known as rs6265) variant is the most studied. BDNF Val66Met is common in humans, with an allele frequency of 20 to 30% in Caucasian populations (e.g., Chiaretti et al., 2003; Khalin et al., 2016; Mattson & Scheff, 1994). Its prevalence makes it possible to study its impact without requiring very large subject samples and this partly explains why it has been extensively studied in healthy controls, as well as in clinical populations. BDNF Val66Met is the result of a valine (Val) to methionine (Met) substitution at codon 66 of the gene. This substitution leads to alterations in intracellular trafficking of BDNF, which decrease protein regulated secretion by about 25% (Chen et al., 2004; Egan et al., 2003). Taking these mechanisms into account, it is assumed that the Val66Met polymorphism (in other words, the presence of the Met allele) is

associated with reduced potential for neuroplasticity and thus, a diminished capacity for functional recovery after neurological insult (Shimizu, Hashimoto, & Iyo, 2004).

Genetic association studies exploring the role of the BDNF Val66Met polymorphism in TBI functional recovery are rare and only target adults. Moreover, results of the few existing adult studies are conflicting and difficult to reconcile, in part because of methodological differences (e.g., injury severity level and type of outcome evaluated). For example, some studies report that after severe forms of TBI (i.e. focal penetrating head injuries), the Met allele (i.e., Val66Met polymorphism), but not the hypothesized Val allele, promotes recovery of executive functioning (Krueger et al., 2011) and general intelligence (Barbey et al., 2014). Conversely, the Met allele seems to be a risk factor for socio-emotional problems after milder forms of TBI. A recent study showed a strong association between the presence of the Val66Met polymorphism and depressive symptoms in the first week after mTBI in adults (Narayanan et al., 2016). Similarly, another study found that in adults with a history of multiple concussions (defined as a head injury that resulted in post-concussive symptoms), increased brooding rumination and elevated symptoms of depression are reported among Met-allele carriers (Wang et al., 2018).

Despite these emerging findings on the role of BDNF Val66Met in recovery after TBI, the results of studies conducted in adults have limited applicability to the pediatric population because of the distinctive neurobiology of the immature brain. Furthermore, natural concentrations of BDNF throughout the brain vary across development, such that the reduced protein expression conferred by the Met allele may constitute a protective factor in some particular developmental periods (e.g., during adolescence when BDNF levels peak) while representing a risk factor during others (Casey et al., 2009). Thus, in order to better understand

the role of the BDNF Val66Met polymorphism on TBI outcome, studies targeting well-defined developmental periods are needed.

In sum, genetic predispositions are thought to play an important role in functional recovery after TBI. However, there is a paucity of genetic association studies specific to TBI in children (see review; Kurowski, Martin, & Wade, 2012). In particular, there are no studies that investigate the role of BDNF gene polymorphisms on the functional outcome of pediatric TBI, even though BDNF is believed to play an important role in neuroplasticity after a brain insult. The current study aimed to explore the association between the presence of the Val66Met, a common polymorphism of the BDNF gene, and behavioral symptoms after mTBI sustained in early childhood (i.e., between 18 and 60 months), a period during which TBI is highly prevalent (McKinlay et al., 2008) and during which the brain undergoes major and rapid changes through brain plasticity mechanisms. In accordance with the results found in adults, it was expected that Met-allele carriers would display more behavioral problems than Val/Val homozygotes.

## **Methodology**

The data presented here constitute a sub-study of a larger prospective longitudinal cohort study investigating cognitive, behavioral and social outcomes of preschool TBI (e.g., Bellerose, Bernier, Beaudoin, Gravel, & Beauchamp, 2015; D'Hondt et al., 2017; Dégeilh, Bernier, Gravel, & Beauchamp, 2018; Gagner et al., 2018; Lalonde, Bernier, Beaudoin, Gravel, & Beauchamp, 2018; Landry-Roy, Bernier, Gravel, & Beauchamp, 2017) and approved by the local institutional ethics review board. The current analyses focus on BDNF Val66Met polymorphism and behavioral symptoms after early mTBI.

## Participants and recruitment

The current sample constitutes a sub-group of participants from the larger aforementioned cohort study, who agreed to participate in an additional and optional genetic sub-study. This sub-group consisted of a total of 145 children, assigned to one of three participant groups: mild TBI (mTBI;  $n = 47$ ), orthopedic injury (OI;  $n = 42$ ) and typically developing children (TDC;  $n = 56$ ) (see descriptive variables in Table 1). Children from the two injury groups were aged between 18 and 60 months at the time of the injury and were recruited in a single, tertiary care, pediatric emergency department. The mTBI group comprises children who sustained a closed head injury with a score between 13 and 15 at admission on the Glasgow Coma Scale (GCS). Children who had a diagnosis of complicated mTBI (score between 13 and 15 on the GCS with evidence of an intracranial lesion on clinical CT or MRI) were also included ( $n = 8$ ). The OI group comprises children who sustained a limb trauma, leading to a final diagnosis of simple fracture, sprain, contusion or unspecified trauma to an extremity. To compose the TDC group, non-injured children of equivalent age were recruited via information pamphlets left for parents in urban daycare centers. To ensure that the three groups were of comparable age at the first assessment time point (i.e., six months post-injury for the two clinical groups), children in the TDC group were aged between 24-66 months at the time of recruitment. Exclusion criteria for the three groups were: (a) diagnosed congenital, neurological, developmental, psychiatric, or metabolic condition; (b) gestational age  $< 36$  weeks; (c) child and parent not fluent in French or English; (d) history of prior TBI serious enough to warrant a visit to the ED; e) suspicion of a non-accidental injury (for the mTBI and OI groups). More detailed information on participants' recruitment procedure and inclusion criteria are provided in Gagner et al. (2018).



## Measures and Materials

**Descriptive variables.** For the mTBI and the OI groups, a research nurse completed a standardized case report form immediately after recruitment for descriptive purposes (e.g., nature and severity of the injury, neurological signs and symptoms, GCS) and to confirm inclusion/exclusion criteria. Parents of all three groups completed an in-house socio-demographic questionnaire to collect information regarding demographics (e.g., sex, ethnicity, parental education, family living arrangement).

**Behavioral outcome.** At 6-months (T1) and 18-months post-recruitment (T2), mothers were asked to complete the age-appropriate version (i.e., preschool version for ages 1.5–5 year or school-age version for age 6-18 year) of the Child Behavior Checklist (Achenbach & Rescorla, 2000). For each version, items are rated using a three-point scale (0 = Not true; 1 = Somewhat or sometimes true; 2 = Very true or often true). There are 100 items in the preschool CBCL version and 113 items in the school-age version. Items are combined in empirically based syndrome subscales and these subscales are combined in two higher order factors: Internalizing Problems including four subscales (Emotionally reactive, Anxious/depressed, Somatic complaints and Withdrawn), and Externalizing Problems including two subscales (Attention problems and Aggressive behavior). T scores were used in all analyses.

**Saliva collection and analysis.** Participants were invited to provide a saliva sample (0.75 ml) during the course of the study, either in person or via mail. The sample was collected using Oragene OG-575 kits (DNA Genotek, Ottawa, Canada) that collect saliva with the use of sponges moved along the child's gums and inner cheeks, and then squeezed into a collection tube when saturated with saliva. To detect the presence of the polymorphism Val66Met, the amplification was performed using a thermal cycler (Biometra Tprofessional) using a PCR

approach, with the following oligonucleotide primer pairs: 5'-biotin before GGACTCTGGAGAGCGTGAAT-3' and 5'-reverse CCGAACTTTCTGGTCCTCATC-3'. In addition to buffers, nucleotide components and a dose of 0.01 U of Taq polymerase supplier of PCR Master Mix (Qiagen), the amplification reactions contained 1 µg of DNA derived from saliva, 1 µM each primer, 0.4 mM of dNTP, 1.0 mM MgCl<sub>2</sub>, in a final volume of 50 µL. The PCR conditions included 35 cycles: 30 seconds at 95°C; 30 seconds at 61.2°C; and 1 minute at 72°C. These 35 cycles of amplification were preceded by an initial heating step of 3 minutes at 95°C and followed by a final extension of 4 minutes at 72°C. The PCR products were visualized on a 1.2% agarose gel. BDNF polymorphisms were then determined using a well-established pyrosequencing protocol (Petersen, Thomas et al 2005) using the following DNA sequencer: 5'- GCTGACACTTTCTGAACA -3'. The sequence analyzed was: CA / GTGATAGAAGAG.

### **Statistical analyses**

All analyses were conducted using IBM SPSS Statistic (version 21.0). First, preliminary analyses were performed to ensure that groups were equivalent in terms of socio-demographic factors. Chi-square analyses were conducted on categorical variables (i.e., sex, ethnicity, family living arrangement), and analyses of variance (ANOVAs) or Student's t-tests were conducted for continuous variables (i.e., age at assessment, age at injury, parental education).

In the main analyses, three-way mixed analyses of variance were performed for both the Internalizing Problems score and the Externalizing problems score on the CBCL, with Group (mTBI, OI, TDC) and Genotype (Val/Val homozygotes, Met-Allele carriers) as between-subject factors and Time (T1, T2) as a within-subject factor. In the case of a significant interaction, planned follow-up analyses (ANOVAs or Student's t-tests) were conducted to determine simple main effects.

## Results

### Follow-up details and participant characteristics

Information on recruitment and follow-up details for all three groups are presented in Figures 1 and 2. There were no differences between families who agreed to participate in the overall study and those who refused participation, in terms of child age (mTBI:  $t(217) = 0.81$ ,  $p = .42$ ; OI:  $t(216) = -0.39$ ,  $p = .70$ ; TDC:  $t(111) = 0.61$ ,  $p = .55$ ) and sex (mTBI:  $\chi^2(1) = 0.59$ ,  $p = .44$ ; OI:  $\chi^2(1) = 0.43$ ,  $p = .51$ ; TDC:  $\chi^2(1) = 2.28$ ,  $p = .13$ ). Concerning attrition, 19 mTBI (16%), 27 OI (27%) and 1 TDC (1%) initially agreed to participate in the study but dropped out before the first assessment time point (T1). More families from the injuries groups than the TDC group dropped out before T1 because six months elapsed between recruitment and T1 for the clinical groups, whereas for the uninjured TDC group, T1 was completed immediately after recruitment. 24 mTBI (27%), 11 OI (18%) and 17 TDC (20%) were excluded from analyses because they had missing CBCL data for either T1 or T2 (e.g., parents never returned the questionnaire booklet). Finally, among the children with complete CBCL data for both assessment time points, there were 17 mTBI (27%), 7 OI (14%) and 11 TDC (16%) with missing BDNF genotype. The main reasons for missing genetic data were: the parent did not want to participate in the genetic sub-part of the study ( $n = 13$ ), the parent was no longer reachable or had abandoned the project at the time the data collection for the genetic sub-part of the study was in progress ( $n = 13$ ), the parent did not return the sample that had been sent by mail with instructions for collection ( $n = 4$ ). The proportion of children with missing BDNF genotype was similar across groups ( $\chi^2(2) = 3.3$ ,  $p = .19$ ). There were no differences between

families who agreed to participate in the genetic sub-study and those who refused, in terms of child age  $t(156) = 0.55, p = .55$  and sex ( $\chi^2(1) = 2.85, p = .58$ ).

The final sample consisted of 145 children: 47 mTBI (29 boys, 62%), 42 OI (21 boys, 50%) and 56 TDC (30 boys, 54%). As detailed in Table 1, there were no between-group differences for the following demographic variables: child age at each assessment, age at injury (for the two clinical groups), sex ratio, ethnicity and family living arrangement. However, a between-group difference was observed for parental education level ( $p = .01$ ), with parents in the mTBI group having significantly lower parental qualifications than parents in both the OI and the control group.

In the overall sample, 91 participants carried the wild-type Val66Val polymorphism (Val/Val homozygotes) and 54 participants carried at least one copy of the Met allele (Val66Met or Met66Met), representing 37% of our study sample. Participants with Val/Met and Met/Met genotypes were combined for statistical analyses into a Met-allele carriers group. The proportion of Val/Val vs. Met-allele carriers was similar for each participant group: mTBI (62% Val/Val vs. 38% Met carriers), OI (62% Val/Val vs. 38% Met carriers) and TDC (64% Val/Val vs. 36% Met carriers).

## **Main analyses**

**Externalizing problems.** For the Externalizing Problems score, there was a significant main effect of Group [ $F(2, 139) = 4.71; p = .01$ ], regardless of Genotype or Time. Contrasts revealed that children with mTBI ( $M=54.04; SE=1.21$ ) had higher reported rates of externalizing symptoms than TDC ( $M=49.04; SE=1.12$ ) [ $p = .003, 95\% CI (1.75 - 8.26)$ ]. It is noteworthy that although there was a significant group difference, mean scores remained in the

average range (i.e., below the clinical significance level cut-off) for all three groups. There was no main effect of Genotype or Time, nor was there a Group x Genotype x Time interaction.

**Internalizing problems.** Results for the Internalizing Problems score are presented in Figure 3. There was a significant main effect of Group,  $[F(2, 139) = 4.39; p = .014]$ , with children in the mTBI group ( $M=53.58; SE=1.42$ ) having higher reported rates of internalizing problems overall than children in both the OI ( $M=49.13; SE=1.50$ ) [ $p = .033$ , 95% CI (0.36 – 8.54)] and the TDC groups ( $M=48.07; SE=1.32$ ) [ $p = .005$ , 95% CI (1.68 – 9.34)]. However, there was no main effect of Time ( $p = .13$ ) or Genotype ( $p = .26$ ).

The Group x Genotype x Time interaction was significant  $[F(2, 139) = 3.05; p = .05]$ . Visual inspection of the means and interaction graph indicate that at T1, Val/Val participants who sustained mTBI presented more internalizing problems ( $M=57.48, SD=10.08$ ) compared with Met-allele carriers who sustained mTBI ( $M=47.61, SD=11.42$ ), the latter being comparable to all others groups (Val/Val and Met-allele carriers in the OI and TDC groups). Accordingly, a planned follow-up analyses indicated that at T1, the difference between Val/Val and Met-allele carriers among the mTBI group was significant [ $t(50) = 3.19; p = .002$ ] and represented a large-sized effect  $d = 0.90$ . At T2, however, Val/Val and Met carriers who sustained mTBI had similar rates of internalizing problems [ $t(45) = 0.99; p = .33$ ]. At T2, notwithstanding the genotype, there was a significant Group difference  $[F(2, 142) = 4.52; p = .012]$ , with mTBI children ( $M=55.04; SE=12.35$ ) presenting more internalizing symptoms than children in both the OI ( $M=49.43; SE=8.73$ ) [ $p = 0.018$ , 95% CI (0.99 – 10.24)] and the TDC groups ( $M=48.98; SE=11.37$ ) [ $p = .006$ , 95% CI (1.75 – 10.37)].

Note that a more conservative model including parental education level as a covariate was conducted and yielded similar results; the Injury Group x Genotype x Time interaction was still significant [ $F(2, 138) = 3.06; p = .05$ ].

## Discussion

This prospective cohort study examined the role of BDNF Val66Met, a naturally occurring polymorphism in the BDNF gene, with respect to behavioral outcomes after early mTBI. This BDNF polymorphism is thought to represent a risk factor for poorer functional outcome after brain injury, given that the Met allele is associated with decreased activity-dependent BDNF release, and therefore less neurotrophic support for neuroplasticity. Contrary to our initial hypothesis, the results of the study provide evidence for a *protective* effect of the Met allele on internalizing behavior symptoms six months after mTBI sustained during early childhood. As such, in the mTBI group, Val/Val homozygotes presented significantly more internalizing symptoms than Met-allele carriers. The latter had similar levels of symptoms as orthopedically injured and non-injured control participants, for whom there was no differential effect of genotype. The protective effect of the Met allele in the mTBI group disappeared over the following 12-month period. That is, at 18 months post-injury, all children with mTBI continued to show more internalizing symptoms compared to orthopedically injured and non-injured peers, independent of genotype.

The results obtained at six months post-injury contrast with those of two prior adult mTBI studies showing greater internalizing behavior problems for Met-allele carriers (Gabrys, Dixon, Holahan, & Anisman, 2017; Wang et al., 2018). Discrepancies between pediatric and adult findings are perhaps not surprising, given that the structure and function of the pediatric

brain is rarely analogous to that of the adult brain (Giza, Mink, & Madikians, 2007), but the current pattern of results contrasts with those typically found in adults. In typical development, gene- or environment-related alterations in BDNF levels have different effects on behavioral phenotypes across development (Casey et al., 2009). During the preschool period, the immature brain develops rapidly due to normal mechanisms of brain plasticity. This plasticity is considered beneficial in the context of healthy development because it drives brain growth through the creation of new neurons and synaptic connections, which are refined as new learning occurs. However, mechanisms of brain plasticity that occur in response to brain injury could instead be detrimental in the developing brain. There is evidence of TBI-induced altered developmental plasticity mechanisms after pediatric TBI, including for example faulty neurotransmission, enhanced apoptotic injury-induced cell death and perturbations in neuronal connectivity (Giza & Prins, 2006). These types of maladaptive plasticity contribute to making the developing brain more vulnerable to the effects of injury and may explain why young children show poorer functional recovery compared to older children and adults, despite the fact that they have a higher potential for plasticity. This adds to the fact that sustaining brain injury during early childhood may disrupt the predetermined sequence of brain maturation and the resulting developmental processes. In other words, an increased potential for TBI-induced plasticity allowed by greater availability of BDNF neurotrophins in Val/Val homozygotes can interfere with the normal developmental blueprint and thus may not translate into better functional recovery (Anderson, Spencer-Smith, & Wood, 2011). Together, these developmental factors may explain why Val/Val homozygotes are at greater risk for poor behavioral outcome after early mTBI. In line with these findings, prior studies in other clinical populations have demonstrated the maladaptive effect of an overexpression of BDNF; in particular with regard

to the development of neuropathic pain (Garraway & Huie, 2016) and epileptogenesis (Binder, Croll, Gall, & Scharfman, 2001).

### **Impact of BDNF Val66Met on long-term recovery**

All children with mTBI, independent of genotype, presented more internalizing symptoms than orthopedically injured and non-injured peers at 18 months post-injury. Compared with the six months post-injury time point, this suggests a persistence of internalizing behavior symptoms in Val/Val homozygotes, and an increase in symptoms in Met-allele carriers, who were initially comparable to orthopedically injured and non-injured peers six months post-injury, as seen in Figure 3. This long-term persistence of symptoms is somewhat surprising after mTBI, which is usually associated with more transient effects (Keightley et al., 2014; Zemek et al., 2016). The fact that there is no longer any differential effect of genotype 18-months post-injury suggests that the etiology of behavioral symptoms in the long-term may no longer be neurological. For example, at 18-months post-injury parents may perceive and report behavioral difficulties that are real, but that may be a result of environmental changes related to the accident (e.g., changes in parenting practices) that may affect all children with mTBI, independent of their genotype. It is possible that child behavior problems that have a neurological basis have a detrimental impact on parenting quality, impeding behavioral recovery (Lalonde et al., 2018; Wade et al., 2011). In short, it can be assumed that at six months post-injury, children show internalizing symptoms related to a combination of neurological processes (mediated by BDNF genotype) and non-neurological factors, but that over time, symptoms crystallize due to family-related or other environmental factors, nonetheless related to TBI, but non-neurological.



## **Limitations and future studies**

The main limitation of this work is the reliance on a sole informant (the mother) for providing post-injury behavioral ratings. As with any parent-report questionnaire, it is not possible to blind to group status and this could introduce personal bias and confounds related to parental perception and mental state, for example. However, with regard to the difference observed between Val/Val homozygotes and Met-allele carriers in the mTBI group, genotype is unknown to mothers and therefore cannot be influenced by parental bias. Another limitation of the study is the absence of inclusion of potential environmental risk factors (e.g., related to parenting sensitivity and socio-economic status) contributing to TBI-outcome, to assess the interplay between such risk factors and BDNF genotype. Indeed, in non-injured populations, it has been shown that BDNF interacts with environmental risk factors and adversity to predict neuroanatomical and behavioral phenotypes (Gatt et al., 2009; Hosang, Shiles, Tansey, McGuffin, & Uher, 2014; Zhao et al., 2018). Finally, an additional limitation of the study is the small sample size for a genetic study in which groups of subjects are further subdivided according to their genotype.

Future studies could also investigate the role of other genes and polymorphisms that may influence pediatric TBI outcome, as there is a paucity of genetic association studies specific to pediatric TBI (Kurowski et al., 2012). Promising gene candidates could be those potentially involved in pre-injury risk factors for TBI, response to neurotrauma, repair and plasticity processes or pre- and post-injury cognitive capacity and reserve (McAllister, 2010). Finally, future studies should also explore the role of BDNF Val66Met on cognitive functions that could underlie behavioral problems after pediatric TBI, such as executive functions, decision-making and social cognition.

## **Conclusion**

The current study provides support for a transient protective effect of the Val66Met polymorphism on internalizing symptoms after early mTBI. In the particular context of early childhood mTBI, it appears that enhanced potential for neural plasticity in Val/Val homozygotes might be more deleterious than beneficial for internalizing behaviors in the first six months post-injury. Future studies of pediatric TBI should investigate combined and interactive effects of genetic variants and environmental risk factors, thus providing a better understanding of the large variability in outcomes.

## References

- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2000). *Manual for the ASEBA preschool forms and profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research center for children, youth, & families.
- Anderson, V., Catroppa, C., Morse, S., Haritou, F., & Rosenfeld, J. (2005). Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? *Pediatrics*, 116(6), 1374-1382.
- Anderson, V., & Moore, C. (1995). Age at injury as a predictor of outcome following pediatric head injury: A longitudinal perspective. *Child Neuropsychology*, 1(3), 187-202.
- Anderson, V., Spencer-Smith, M., & Wood, A. (2011). Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain*, 134(8), 2197-2221.
- Babikian, T., & Asarnow, R. (2009). Neurocognitive outcomes and recovery after pediatric TBI: meta-analytic review of the literature. *Neuropsychology*, 23(3), 283-296.
- Barbey, A. K., Colom, R., Paul, E., Forbes, C., Krueger, F., Goldman, D., & Grafman, J. (2014). Preservation of general intelligence following traumatic brain injury: contributions of the Met66 brain-derived neurotrophic factor. *PLoS One*, 9(2), e88733.
- Barde, Y. A. (1994). Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Progress in clinical and biological research*, 390, 45-56.
- Bellerose, J., Bernier, A., Beaudoin, C., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2015). When Injury Clouds Understanding of Others: Theory of Mind after Mild TBI in Preschool Children. *J Int Neuropsychol Soc*, 21(7), 483-493.
- Binder, D. K., Croll, S. D., Gall, C. M., & Scharfman, H. E. (2001). BDNF and epilepsy: too much of a good thing? *Trends Neurosci*, 24(1), 47-53.

- Casey, B. J., Glatt, C. E., Tottenham, N., Soliman, F., Bath, K., Amso, D., . . . Lee, F. S. (2009). Brain-derived neurotrophic factor as a model system for examining gene by environment interactions across development. *Neuroscience*, *164*(1), 108-120.
- Chen, Z. Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C. X., Teng, K. K., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2004). Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*, *24*(18), 4401-4411.
- Chiaretti, A., Piastra, M., Polidori, G., Di Rocco, C., Caresta, E., Antonelli, A., . . . Aloe, L. (2003). Correlation between neurotrophic factor expression and outcome of children with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, *29*(8), 1329-1338.
- D'Hondt, F., Lassonde, M., Thebault-Dagher, F., Bernier, A., Gravel, J., Vannasing, P., & Beauchamp, M. H. (2017). Electrophysiological correlates of emotional face processing after mild traumatic brain injury in preschool children. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *17*(1), 124-142.
- Davidson, J., Cusimano, M. D., & Bendena, W. G. (2014). Post-Traumatic Brain Injury: Genetic Susceptibility to Outcome. *The Neuroscientist*, *21*(4), 424-441.
- Dégeilh, F., Bernier, A., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2018). Developmental trajectories of adaptive functioning following early mild traumatic brain injury. *Developmental Psychobiology*, *60*(8), 1037-1047.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., . . . Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 257-269.

- Gabrys, R. L., Dixon, K., Holahan, M. R., & Anisman, H. (2017). Self-Reported Mild Traumatic Brain Injuries in Relation to Rumination and Depressive Symptoms: Moderating Role of Sex Differences and a Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Polymorphism. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*.
- Gagner, C., Landry-Roy, C., Bernier, A., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2018). Behavioral consequences of mild traumatic brain injury in preschoolers. *Psychol Med*, 48(9), 1551-1559.
- Garraway, S. M., & Huie, J. R. (2016). Spinal Plasticity and Behavior: BDNF-Induced Neuromodulation in Uninjured and Injured Spinal Cord. *Neural Plast*, 2016, 9857201.
- Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R., . . . Williams, L. M. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry*, 14(7), 681-695.
- Giza, C. C., Mink, R. B., & Madikians, A. (2007). Pediatric traumatic brain injury: not just little adults. *Current opinion in critical care*, 13(2), 143-152.
- Giza, C. C., & Prins, M. L. (2006). Is Being Plastic Fantastic? Mechanisms of Altered Plasticity after Developmental Traumatic Brain Injury. *Developmental Neuroscience*, 28(4-5), 364-379.
- Hosang, G. M., Shiles, C., Tansey, K. E., McGuffin, P., & Uher, R. (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 12, 7-7.

- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 677-736.
- Keightley, M. L., Cote, P., Rumney, P., Hung, R., Carroll, L. J., Cancelliere, C., & Cassidy, J. D. (2014). Psychosocial consequences of mild traumatic brain injury in children: results of a systematic review by the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 95(3 Suppl), S192-200.
- Khalin, I., Alyautdin, R., Wong, T. W., Gnanou, J., Kocherga, G., & Kreuter, J. (2016). Brain-derived neurotrophic factor delivered to the brain using poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles improves neurological and cognitive outcome in mice with traumatic brain injury. *Drug Delivery*, 23(9), 3520-3528.
- Krueger, F., Pardini, M., Huey, E. D., Raymont, V., Solomon, J., Lipsky, R. H., . . . Grafman, J. (2011). The role of the Met66 brain-derived neurotrophic factor allele in the recovery of executive functioning after combat-related traumatic brain injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(2), 598-606.
- Kurowski, B., Martin, L. J., & Wade, S. L. (2012). Genetics and outcomes after traumatic brain injury (TBI): what do we know about pediatric TBI? *Journal of pediatric rehabilitation medicine*, 5(3), 217-231.
- Lalonde, G., Bernier, A., Beaudoin, C., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2018). Investigating social functioning after early mild TBI: the quality of parent-child interactions. *J Neuropsychol*, 12(1), 1-22.
- Landry-Roy, C., Bernier, A., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2017). Predictors of Sleep Outcomes Following Mild Traumatic Brain Injury in Preschoolers: Subjective and Objective Assessment of Outcome. *J Head Trauma Rehabil*, 32(6), E13-e23.

- Liu, J., & Li, L. (2013). Parent-reported mild head injury history and behavioural performance in children at 6 years. *Brain injury*, 27(11), 1263-1270.
- Mattson, M. P., & Scheff, S. W. (1994). Endogenous neuroprotection factors and traumatic brain injury: mechanisms of action and implications for therapy. *J Neurotrauma*, 11(1), 3-33.
- McAllister, T. W. (2010). Genetic Factors Modulating Outcome After Neurotrauma. *PM&R*, 2(12S), S241-S252.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Horwood, L. J., Fergusson, D. M., & MacFarlane, M. R. (2010). Long-term behavioural outcomes of pre-school mild traumatic brain injury. *Child Care Health Dev*, 36(1), 22-30.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Horwood, L. J., Fergusson, D. M., Ridder, E. M., & MacFarlane, M. R. (2008). Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort. *Brain Inj*, 22(2), 175-181.
- Mocchetti, I., & Wrathall, J. R. (1995). Neurotrophic factors in central nervous system trauma. *J Neurotrauma*, 12(5), 853-870.
- Narayanan, V., Veeramuthu, V., Ahmad-Annuar, A., Ramli, N., Waran, V., Chinna, K., . . . Ganesan, D. (2016). Missense Mutation of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Alters Neurocognitive Performance in Patients with Mild Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study. *PloS one*, 11(7), e0158838-e0158838.
- Pearson-Fuhrhop, K. M., Burke, E., & Cramer, S. C. (2012). The influence of genetic factors on brain plasticity and recovery after neural injury. *Current opinion in neurology*, 25(6), 682-688.

- Shimizu, E., Hashimoto, K., & Iyo, M. (2004). Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 126b(1), 122-123.
- Snider, W. D. (1994). Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us. *Cell*, 77(5), 627-638.
- Su, Y. S., Veeravagu, A., & Grant, G. (2016). Neuroplasticity after Traumatic Brain Injury (*Translational Research in Traumatic Brain Injury*: CRC Press/Taylor and Francis Group).
- Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270(5236), 593-598.
- Trenchard, S. O., Rust, S., & Bunton, P. (2013). A systematic review of psychosocial outcomes within 2 years of paediatric traumatic brain injury in a school-aged population. *Brain Inj*, 27(11), 1217-1237.
- Wade, S. L., Cassedy, A., Walz, N. C., Taylor, H. G., Stancin, T., & Yeates, K. O. (2011). The relationship of parental warm responsiveness and negativity to emerging behavior problems following traumatic brain injury in young children. *Dev Psychol*, 47(1), 119-133.
- Wang, Y.-J., Chen, K.-Y., Kuo, L.-N., Wang, W.-C., Hsu, Y.-W., Wong, H. S.-C., . . . Chang, W.-C. (2018). The association between BDNF Val66Met polymorphism and emotional symptoms after mild traumatic brain injury. *BMC medical genetics*, 19(1), 13-13.
- Yeates, K. O., Swift, E., Taylor, H. G., Wade, S. L., Drotar, D., Stancin, T., & Minich, N. (2004). Short- and long-term social outcomes following pediatric traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(3), 412-426.



- Yeates, K. O., Taylor, H. G., Walz, N. C., Stancin, T., & Wade, S. L. (2010). The family environment as a moderator of psychosocial outcomes following traumatic brain injury in young children. *Neuropsychology*, 24(3), 345.
- Zemek, R., Barrowman, N., Freedman, S. B., Gravel, J., Gagnon, I., McGahern, C., . . . Osmond, M. H. (2016). Clinical Risk Score for Persistent Postconcussion Symptoms Among Children With Acute Concussion in the ED. *Jama*, 315(10), 1014-1025.
- Zhao, M., Chen, L., Yang, J., Han, D., Fang, D., Qiu, X., . . . Pan, H. (2018). BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction. *J Affect Disord*, 227, 226-235.

Table 1. Participants' sociodemographic and descriptive characteristics.

|  | mTBI<br>n = 47 | OI<br>n = 42 | TDC<br>n = 56 | F / t / $\chi^2$ | p-Value |
|--|----------------|--------------|---------------|------------------|---------|
| Age at assessment (months), M (SD)       | -              | -            | -             | -                | -       |
| At the first assessment time point (T1)  | 44.3 (11.9)    | 41.31 (11.4) | 43.53 (11.9)  | 0.76             | .47     |
| At the second assessment time point (T2) | 56.5 (11.9)    | 53.01 (12.1) | 55.84 (12.0)  | 1.04             | .36     |
| Age at injury (months), M (SD)           | 37.8 (11.9)    | 34.41 (11.7) | -             | 1.34             | .18     |
| Sex, n (%) males                         | 29 (61.7)      | 21 (50)      | 30 (53.6)     | 1.32             | .52     |
| Ethnicity (Caucasian), n (%)             | 42 (89.4)      | 33 (78.6)    | 49 (87.5)     | 14.04            | .08     |
| Family living arrangement, n (%)         | -              | -            | -             | 6.19             | .40     |
| Child lives with both parents            | 41 (87.2)      | 41 (97.6)    | 51 (91.1)     | -                | -       |
| Child lives with mother only             | 4 (8.5)        | 1 (2.4)      | 5 (8.9)       | -                | -       |
| Shared custody                           | 1 (2.1)        | 0 (0)        | 0 (0)         | -                | -       |
| Parental education <sup>1</sup> , M (SD) | 3.36 (1.1)     | 2.85 (0.9)   | 2.82 (0.8)    | 5.07             | .01*    |
| BDNF Genotype, n (%)                     | -              | -            | -             | 0.09             | .96     |
| Val/Val                                  | 29 (61.7)      | 26 (61.9)    | 36 (64.3)     | -                | -       |
| Met-allele carriers                      | 18 (38.3)      | 16 (38.1)    | 20 (35.7)     | -                | -       |

- (1) Parental education was obtained by averaging both parents' educational qualifications on an 8-level scale ranging from 'Doctoral degree' to 'Less than 7 years of school'. For participants for whom the value was available for only one of the two parents, the latter was used.

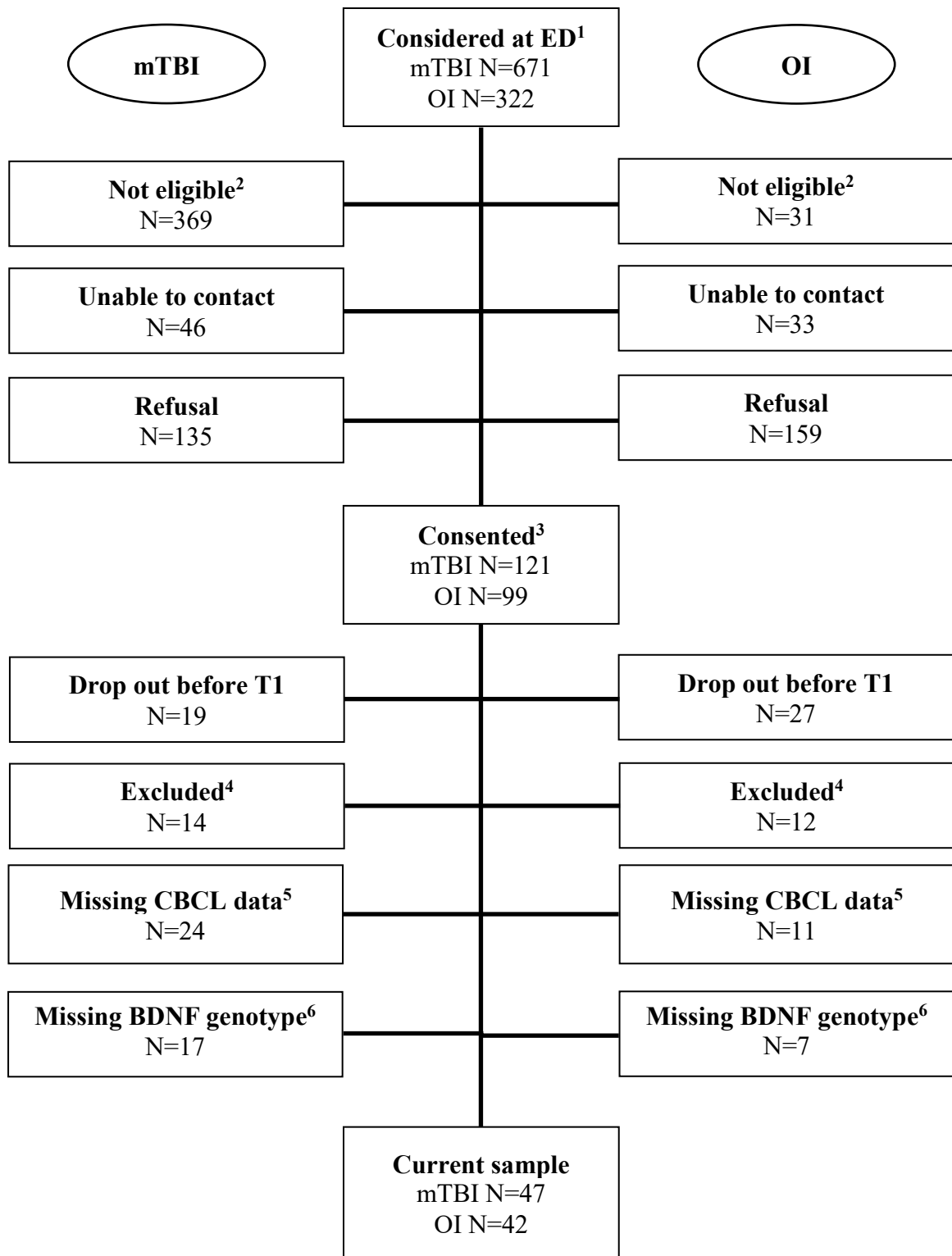


Figure 1. Recruitment and follow-up flowchart of the mTBI and OI groups.

- (6) The following emergency department (ED) diagnosis were considered for participation in the study: *mTBI group*: traumatic brain injury, head fracture, concussion, intracranial bleeding/haemorrhage, polytrauma; *OI group*: limb trauma leading to a final diagnosis of simple fracture, sprain, contusion or unspecified trauma to an extremity.
- (7) Potential participants were not eligible because they did not satisfy an inclusion and/or exclusion criteria.
- (8) *Consented* refers to those participants whose parents signed a consent form.
- (9) These participants were excluded a posteriori, even if one or more measurement times had been completed, because they did not satisfy an inclusion and/or exclusion criteria that had not been detected at recruitment.
- (10) Missing CBCL data at T1, T2 or both (e.g. failure to return the questionnaire booklet).
- (11) Missing BDNF genotype (e.g. parents did not agree to participate to the “genetic sub-study”, child was unable to provide enough saliva).

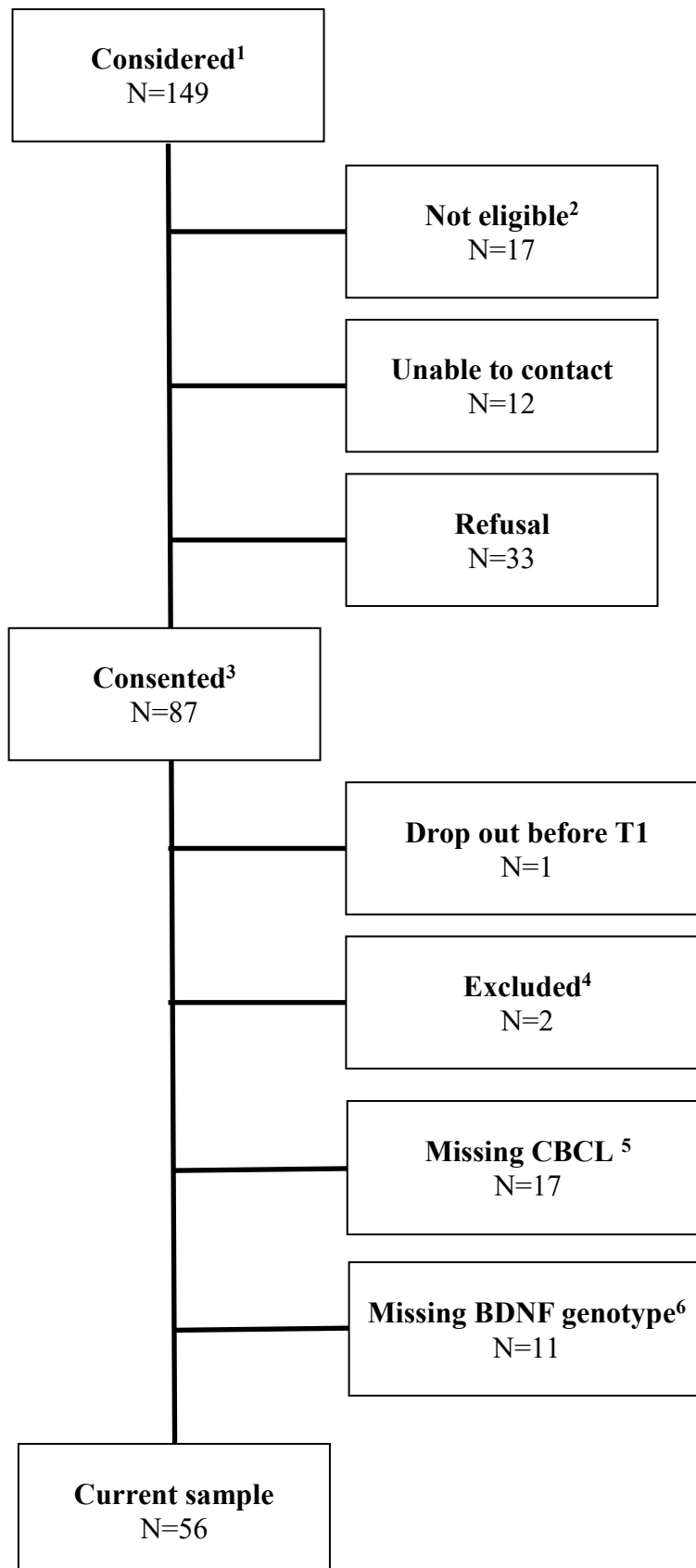


Figure 2. Recruitment and follow-up chart of the TDC.

- (1) *Considered* refers to participants whose parents were given a pamphlet of our study at the local daycare and who gave their verbal consent to be contacted by the research coordinator.
- (2) Potential participants were not eligible because they did not satisfy an inclusion and/or exclusion criteria.
- (3) *Consented* refers to those participants whose parents signed a consent form.
- (4) These participants were excluded a posteriori, even if one or more measurement times had been completed, because they did not satisfy an inclusion and/or exclusion criteria that had not been detected at recruitment.
- (5) Missing CBCL data at T1, T2 or both (e.g. failure to return the questionnaire booklet).
- (6) Missing BDNF genotype (e.g. parents did not agree to participate to the "genetic sub-study", child was unable to provide enough saliva).

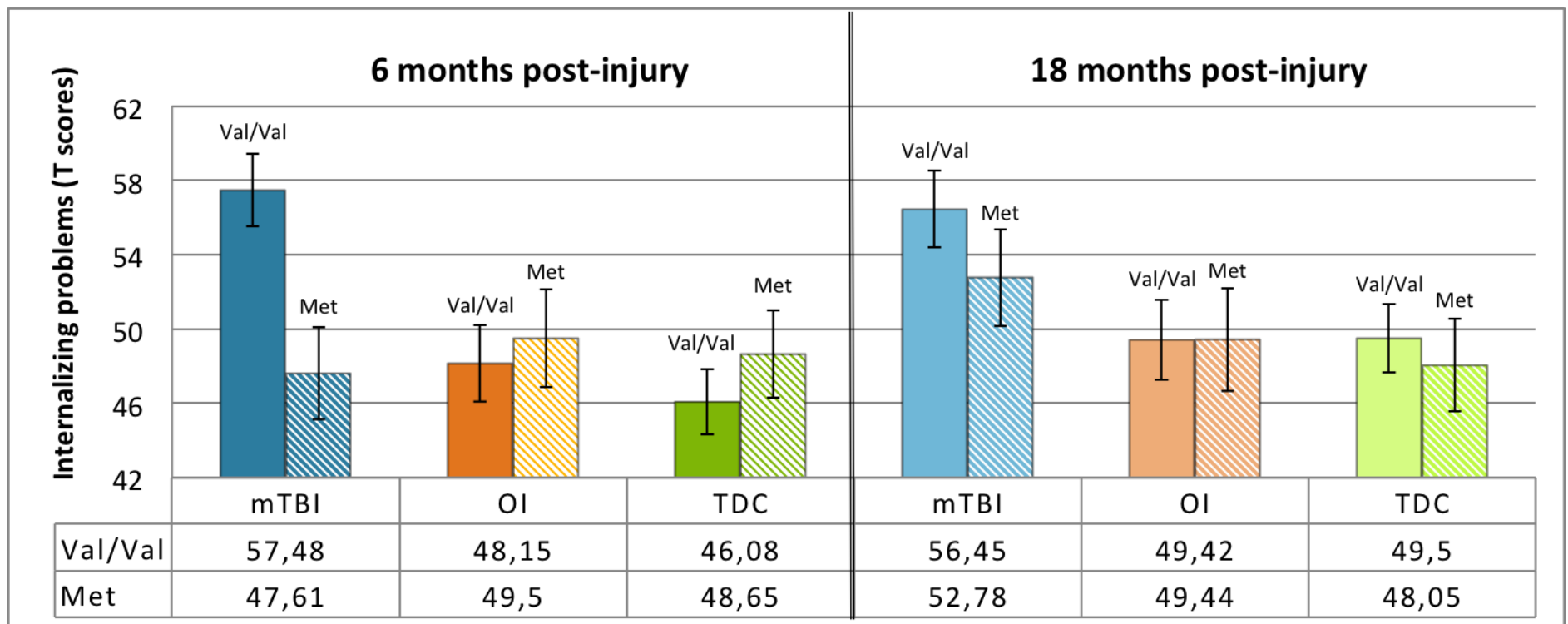


Figure 3. T scores obtained by children with mTBI, OI or TDC, for the Internalizing problems scale of the CBCL, at 6- and 18-months post-injury. Results are separated by genotype (Val/Val homozygotes, Met-Allele carriers).

# Discussion générale

## Retour sur les objectifs principaux de la thèse

Il a longtemps été présumé que la survenue d'un TCC chez l'enfant était associée à un pronostic fonctionnel plus favorable que chez l'adulte, notamment en raison du fait que le cerveau en plein développement présenterait un meilleur potentiel de plasticité cérébrale. Or, les évidences issues de la littérature plus contemporaine amènent la communauté scientifique à se questionner si le cerveau immature présenterait plutôt une vulnérabilité accrue aux blessures cérébrales, ceci en raison de plusieurs considérations neuro-anatomiques et développementales. Les résultats des études existantes portant sur les conséquences fonctionnelles du TCC pédiatrique dans sa forme plus légère (TCC léger; TCCL ou « commotion cérébrale ») demeurent néanmoins difficiles à réconcilier et à synthétiser. Ceci est le résultat d'une grande hétérogénéité d'une étude à l'autre, tant sur le plan des méthodologies utilisées que des résultats obtenus. En outre, la littérature présente encore à ce jour certaines lacunes, en commençant par une nette sous-représentation des enfants d'âge préscolaire ( $\leq 5$  ans), qui constituent pourtant un groupe hautement à risque de subir un TCC. Le tout considéré, la présente thèse avait pour objectif principal de décrire les conséquences comportementales du TCCL chez l'enfant d'âge préscolaire. Le but était également de décrire la trajectoire longitudinale de ces manifestations comportementales et d'évaluer le rôle contributif de certaines variables propres à l'enfant et à son environnement proximal. La présente thèse est composée de trois articles empiriques et s'inscrit dans une étude longitudinale prospective à plus grande échelle dans laquelle des enfants ayant subi un TCCL entre 18 mois et 5 ans ont été recrutés à l'urgence du CHU Sainte-Justine, puis suivis longitudinalement sur une période de deux ans et demi. Des enfants ayant subi une



blesse orthopédique (BO) et des enfants contrôles en bonne santé ont aussi été recrutés en guise de groupes de comparaison. Dans les sections subséquentes, les résultats des trois articles seront résumés et mis en commun afin d'en abstraire certaines interprétations et constats généraux, le tout en lien avec les connaissances issues de la littérature existante. Les limites méthodologiques de la thèse seront également abordées, de même que les retombées cliniques et sociétales et les avenues pour la recherche future.

## **Retour sur les articles 1 et 2**

**Résumé des résultats de l'article 1.** L'objectif du premier article de thèse était d'investiguer les comportements internalisés et externalisés six mois post-TCCL, au moyen d'un questionnaire standardisé et normalisé, conçu spécifiquement pour documenter le comportement du jeune enfant sur la base des perceptions parentales. Les résultats indiquent que six mois après l'accident, les mères d'enfants ayant subi un TCCL rapportent davantage de comportements internalisés (p.ex. : anxiété/dépression, retrait social) et de comportements externalisés (p.ex. : agressivité et problèmes d'attention) chez leur enfant, que les mères d'enfants ayant subi une BO et les mères d'enfants contrôles. Il importe de préciser néanmoins que bien que les différences entre les groupes soient statistiquement significatives, les scores moyens obtenus par les enfants ayant subi un TCCL demeurent dans les limites de la moyenne pour l'âge, selon les normes populationnelles de l'outil utilisé. Ceci signifie donc qu'à l'échelle du groupe, les changements comportementaux suite au TCCL sont probablement subtils, ou à tout le moins sous-cliniques, et ne causent possiblement pas d'impact fonctionnel significatif pour la plupart des enfants. Or, rappelons tout de même la présence d'un sous-groupe d'enfants ayant subi un TCCL qui présentent des difficultés suffisamment élevées pour nécessiter une attention clinique plus particulière. En effet, dans le groupe TCCL, 38,4 % des enfants

obtiennent au moins un score cliniquement élevé (c.-à-d. dans l'étendue de classification jugée à risque ou cliniquement significatif), comparativement à 25,8 % dans le groupe de blessés orthopédiques et à seulement 18,5 % dans le groupe d'enfants contrôles. En outre, les résultats du premier article montrent que la présence de difficultés comportementales pré-morbides (c.-à-d. présents avant le TCCL) constitue un prédicteur significatif des difficultés comportementales de l'enfant à six mois post-TCCL, et ce, tant pour les comportements internalisés qu'externalisés. Les caractéristiques familiales expliquent un pourcentage additionnel et significatif de la variance. Plus précisément, un niveau plus élevé de détresse maternelle s'est avéré être un prédicteur indépendant des comportements externalisés à six mois post-TCCL.

**Résumé des résultats de l'article 2.** La deuxième étude, conduite sur la même cohorte d'enfants que l'étude 1, visait à caractériser les changements longitudinaux des difficultés comportementales identifiées dans l'article 1 à six mois post-TCCL, au cours des 30 mois suivant l'accident, à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes. D'abord, les résultats montrent un effet significatif du groupe à l'*intercept*, c'est-à-dire au premier temps de mesure, réalisé à six mois post-TCCL, ce qui s'accorde avec les résultats de l'article 1. En ce qui concerne la trajectoire longitudinale, il n'y a aucun effet du groupe sur la pente, ce qui signifie que le taux de changement des comportements internalisés et externalisés au passage du temps est semblable pour les trois groupes d'enfants. En d'autres mots, les enfants ayant subi un TCCL ne rejoignent pas la trajectoire développementale de leurs pairs. Les taux plus élevés de comportements internalisés et externalisés observés au premier temps de mesure se maintiennent donc, et ce, jusqu'à deux ans et demi post-TCCL. Ces résultats appuient le caractère persistant des conséquences comportementales du TCCL chez l'enfant d'âge

préscolaire. Enfin, les résultats indiquent que jusqu'à 18 mois après la blessure, une proportion significativement plus importante d'enfants ayant subi un TCCL présente des scores cliniquement élevés comparativement aux deux groupes de comparaison. À 30 mois post-TCC, même si les différences de groupes ne sont plus significatives, il convient de noter qu'il y a 25 % des enfants ayant subi un TCCL qui présentent des scores cliniquement élevés pour l'échelle de comportements internalisés, comparativement à seulement 11 % dans le groupe d'enfants contrôles sans blessure, soit les enfants qu'ils côtoient et avec lesquels ils sont comparés sur une base quotidienne.

**Discussion des résultats des articles 1 et 2 et liens avec la littérature existante.** Les résultats des deux premiers articles mis en commun révèlent que la survenue d'un TCCL à l'âge préscolaire est associée à des comportements internalisés et externalisés chez l'enfant et que ceux-ci persistent sur le long terme, ou à tout le moins sur une période de 30 mois post-blessure. Ces résultats s'accordent avec ceux d'études antérieures ayant conclu à la présence de conséquences comportementales du TCCL préscolaire (p.ex. : Liu & Li, 2013; Rosema et al., 2015), mais s'opposent à ceux de plusieurs études additionnelles qui suggèrent plutôt un bon fonctionnement comportemental post-TCC (p.ex. : Anderson, Catroppa, Morse, et al., 2001; Crowe et al., 2012; Wetherington et al., 2010). Tel que mentionné précédemment, il est particulièrement difficile de réconcilier les résultats des différentes études existantes portant sur le TCCL préscolaire, en raison d'une grande variabilité dans les méthodologies utilisées, et par conséquent, dans les résultats obtenus. La majorité des études comportent un seul temps de mesure, variant de quelques mois à quelques années post-TCC. Or, les manifestations comportementales s'inscrivent probablement dans un processus dynamique et changeant. Par conséquent, certaines manifestations comportementales peuvent être plus subtiles pendant

certaines périodes spécifiques, alors qu'elles peuvent être plus saillantes à d'autres moments. À titre d'exemple, en phase aiguë post-TCCL, l'enfant pourrait manifester davantage de difficultés comportementales en lien avec certains changements dans la routine quotidienne qui découlent du contexte de l'accident et de l'hospitalisation, et auxquelles s'ajoutent la présence des symptômes post-commotionnels. En phase post-aiguë, les difficultés comportementales pourraient être plus manifestes à des périodes où l'enfant est confronté à certains jalons développementaux ou à d'autres événements de vie particuliers (p.ex. : intégration à la garderie ou rentrée à la maternelle, naissance d'un bébé dans la famille). Ainsi, les résultats des articles 1 et 2 peuvent difficilement être comparés directement à ceux des études prospectives transversales existantes.

Rappelons, toutefois, les résultats d'une étude conduite par Anderson, Catroppa, Morse, et al. (2001) ayant utilisé une méthodologie semblable à celle de la présente thèse auprès d'une plus petite cohorte d'enfants. Les auteurs ont évalué le fonctionnement comportemental d'enfants de 3 à 7 ans ayant subi un TCCL, en phase aiguë puis de nouveau à 12 et 30 mois post-TCCL. Les parents ont complété, à chacun des temps de mesure, le *Personality Inventory for Children* dont les réponses sont regroupées en facteurs qui sont semblables aux échelles du CBCL (p.ex. : manque de discipline/pauvre contrôle de soi, problèmes internalisés/symptômes somatiques). Les auteurs n'ont trouvé aucune différence significative entre les enfants ayant subi un TCCL et les enfants contrôles, pour aucun des facteurs du questionnaire et à aucun des temps de mesure. Différentes raisons peuvent contribuer à expliquer l'absence de résultats significatifs. D'abord, les tailles d'échantillon étaient nettement plus petites que celles de la présente cohorte (17 enfants dans le groupe TCCL et 35 enfants dans le groupe contrôle, comparativement à 86 et 81 enfants respectivement dans l'article 1). Il est possible que ces

petites tailles d'échantillon n'aient pas permis d'atteindre une puissance statistique suffisante pour rendre compte de difficultés comportementales plus subtiles chez les enfants du groupe TCCL. Les auteurs précisent d'ailleurs que les enfants du groupe TCCL avaient tendance à obtenir des scores plus élevés à 12 et 30 mois post-TCCL, tandis que les enfants du groupe contrôle maintenaient un profil stable. De plus, le questionnaire utilisé dans cette étude comporte une échelle dichotomique (*vrai* ou *faux*), contrairement au questionnaire CBCL qui comporte une échelle ordinale à trois niveaux, avec une réponse intermédiaire *parfois ou un peu vrai*. Il est possible que dans l'étude de Anderson, Catroppa, Morse, et al. (2001), les parents aient été portés à répondre *faux* lorsque l'enfant manifeste le comportement en question seulement à de rares occasions, ce qui peut avoir eu pour effet de masquer certaines difficultés plus subtiles ou occasionnelles chez les enfants ayant subi un TCCL. Enfin, mentionnons que des différences socio-culturelles peuvent expliquer des disparités dans les perceptions parentales, considérant que la cohorte provenant de l'étude de Anderson, Catroppa, Morse, et al. (2001) ne provient pas du même pays que celle de la présente thèse.

**Pistes d'interprétation.** Il existe plusieurs explications possibles à la genèse et à la persistance des comportements internalisés et externalisés au sein de la présente cohorte d'enfants d'âge préscolaire ayant subi un TCCL. Une première hypothèse est que les comportements internalisés et externalisés rapportés par les mères soient le reflet des symptômes post-commotionnels initiaux, d'origine neurologique probable, et qui persistent dans le temps (p.ex. : maux de tête, sensibilité accrue aux sons et à la lumière, fatigabilité, labilité). À titre d'exemple, un enfant qui souffre de céphalées secondaires au TCCL, en plus de présenter une sensibilité plus accrue aux bruits, pourrait avoir tendance à se tenir à l'écart dans des contextes sociaux et/ou trop bruyants, ce qui pourrait prendre l'allure de symptômes anxio-

dépressifs. Cette hypothèse semble toutefois peu plausible, dans la mesure où après un TCCL, les symptômes post-commotionnels se résorbent généralement au fil des semaines qui suivent l'accident et rares sont les enfants qui présentent des symptômes post-commotionnels qui persistent au-delà d'un délai de 3 mois (Taylor et al., 2010; Zemek et al., 2016).

En outre, rappelons que dans l'article 1, des analyses de régression hiérarchique ont été effectuées afin d'identifier les variables liées à la blessure, de même que les variables personnelles et familiales, permettant de prédire la présence de problèmes de comportement six mois post-TCCL. Plusieurs variables « organiques » liées à la blessure avaient été considérées, notamment la présence de maux de tête, de somnolence et d'irritabilité, de même que le nombre total de symptômes post-commotionnels observés par les parents. Ces variables ne contribuaient toutefois pas au modèle de prédiction, au-delà des caractéristiques personnelles et familiales, et ce, tant pour les comportements internalisés qu'externalisés.

Une seconde hypothèse est que les difficultés comportementales observées post-TCCL chez ces jeunes enfants soient liées à des atteintes neurologiques structurales et/ou fonctionnelles qui causeraient des symptômes internalisés et externalisés et qui iraient au-delà des symptômes post-commotionnels. Une étude conduite par Max et al. (2012) auprès d'enfants âgés de 5 à 14 ans ayant subi un TCC (tous niveaux de sévérité confondus) a permis d'identifier certains corrélats neurologiques qui sous-tendent la présence de comportements internalisés six mois après l'accident. Plus précisément, les enfants qui présentaient un trouble dépressif consécutif au TCC (*new-onset*), qu'il s'accompagne ou non d'une symptomatologie anxieuse et qu'il soit franc ou sous-clinique conformément aux critères diagnostiques du DSM-IV-TR, présentaient des lésions neurologiques associées. Ces lésions touchaient plus particulièrement le gyrus frontal inférieur gauche, le pôle temporal gauche, les régions pariétales gauches et la

substance blanche dans la région frontale droite. Dans le cas du TCCL plus spécifiquement, bien qu'il soit vrai qu'il y a rarement des évidences de lésions intracrâniennes aux examens radiologiques (tomodensitométrie et imagerie par résonnance magnétique), il est probable qu'il y ait tout de même certaines perturbations structurelles ou fonctionnelles consécutives au TCCL (p.ex. : micro-déchirures des fibres, inflammation du tissu cérébral et déséquilibre métabolique) qui soient bel et bien présentes, mais non identifiables avec les méthodes de neuro-imagerie conventionnelles (Beauchamp et al., 2013; MacKenzie et al., 2002; Umile, Sandel, Alavi, Terry, & Plotkin, 2002).

Une autre hypothèse est que la présence de comportements internalisés et externalisés après un TCCL pédiatrique soit secondaire à une altération de certaines fonctions cognitives de plus haut niveau, par exemple les fonctions exécutives qui sous-tendent les capacités d'autorégulation émotionnelle/comportementale, les fonctions impliquées dans la cognition sociale et les habiletés langagières pragmatiques. En effet, des études antérieures portant sur les conséquences cognitives du TCCL pédiatrique mettent en évidence des altérations du contrôle inhibiteur (Crowe, Catroppa, Babl, & Anderson, 2013), de la théorie de l'esprit (Bellerose, Bernier, Beaudoin, Gravel, & Beauchamp, 2015), du traitement des expressions faciales émotionnelles (D'Hondt et al., 2017) et des habiletés langagières de haut niveau (Anderson, Catroppa, Haritou, et al., 2001). Ces fonctions cognitives altérées pourraient influencer la façon dont l'enfant réagit à son environnement social et entraîner des comportements internalisés et externalisés. Par exemple, une moindre efficacité du contrôle inhibiteur pourrait rendre l'enfant plus irritable et moins tolérant à la frustration, occasionnant des comportements externalisés, tels que des crises de colère. De même, l'enfant ayant subi un TCCL et qui présente des difficultés de théorie de l'esprit (soit la capacité à attribuer des états mentaux à soi-même et à

autrui) et de traitement des émotions faciales émotionnelles pourrait adopter des comportements sociaux problématiques, en raison d'une moindre capacité à décoder l'information sociale pour ajuster son comportement lorsque nécessaire (p.ex. : percevoir adéquatement le fait que son parent s'impatiente).

Cependant, l'hypothèse selon laquelle les difficultés comportementales persistantes observées dans la présente cohorte seraient exclusivement redevables à des perturbations structurelles et/ou fonctionnelles du cerveau, qui entraîneraient des atteintes cognitives dont découleraient les symptômes comportementaux, semble peu probable. En effet, la présente cohorte constitue majoritairement des enfants ayant subi une commotion cérébrale, soit un TCCL défini par un score de 13 à 15 à l'échelle de Glasgow et sans évidence de lésion intracrânienne. Seulement 9 enfants de la cohorte actuelle présentaient une pathologie intracrânienne (TCCL dit « complexe »), mais les analyses de sensibilité ont indiqué que ce sous-groupe d'enfants ne pouvait pas rendre compte à lui seul du taux plus élevé de difficultés comportementales dans l'ensemble du groupe d'enfants ayant subi un TCCL.

Ainsi, une hypothèse alternative est que les difficultés comportementales suite au TCCL constituent une réponse à certains changements dans l'environnement de l'enfant, suite à l'accident (p.ex. : changements dans la routine, fardeau familial et détresse parentale). Par exemple, un tel accident traumatique est susceptible d'engendrer du stress chez le parent, lequel peut être modulé par différents facteurs, tels que le tempérament du parent et celui de son enfant, le contexte de l'accident (p.ex. : accident survenu à la garderie dont le parent ne fut pas témoin vs accident causé par une erreur d'inattention de la part du parent) et les caractéristiques de la blessure elle-même (p.ex. : nombre et intensité des symptômes post-commotionnels). Par exemple, un parent qui présenterait de la culpabilité par rapport à l'accident pourrait éprouver



plus de détresse, surtout si l'enfant manifeste davantage de symptômes post-commotionnels en phase aiguë. Par conséquent, le parent peut devenir plus protecteur et/ou adopter des pratiques parentales plus punitives afin d'éviter que l'enfant se blesse à nouveau. À son tour, l'enfant peut réagir par des manifestations de frustration, d'opposition et d'infraction aux règles (c.-à-d. des comportements externalisés) ou, inversement, manifester de l'insécurité et de l'anxiété (c.-à-d. des comportements internalisés) en réaction à la détresse de son parent. Une étude conduite par Woods, Catroppa, Barnett, et Anderson (2011) auprès de familles d'enfants avec une blessure cérébrale acquise, d'origine traumatique ou non-traumatique (p.ex. : tumeur ou infection bactérienne), a justement mis en évidence chez ces familles des niveaux élevés de fardeau familial et de détresse parentale, lesquels étaient fortement associés à des pratiques disciplinaires dysfonctionnelles de la part des parents. Ces pratiques dysfonctionnelles étaient de l'ordre d'un style disciplinaire soit trop laxiste ou trop autoritaire/réactif, et elles étaient corrélées avec la présence de comportements internalisés et externalisés chez l'enfant. Cette hypothèse à l'effet que des changements dans la dynamique relationnelle entre le parent et son enfant pourraient être à l'origine des problèmes internalisés et externalisés post-TCCL nous semble d'autant plus plausible lorsque considérée à la lumière des résultats d'une étude antérieure de notre groupe. En effet, Lalonde, Bernier, Beaudoin, Gravel, et Beauchamp (2018) ont conduit une étude auprès de la même cohorte d'enfants que celle de la présente thèse et les résultats révèlent que six mois après l'accident, les dyades d'enfants ayant subi un TCCL et leur parent présentaient une qualité d'interaction parent-enfant inférieure aux dyades d'enfants non blessés.

En résumé, il nous apparaît probable que l'émergence et la persistance des comportements internalisés et externalisés chez l'enfant d'âge préscolaire post-TCCL soit le produit d'une interaction cyclique entre des facteurs neurologiques liés à la blessure cérébrale et

des facteurs non-neurologiques, liés aux caractéristiques de l'enfant et à son environnement, qui contribuent conjointement à générer et à maintenir les difficultés comportementales. Logiquement, l'apparition très précoce de comportements internalisés et externalisés peut être d'origine neurologique, soit des manifestations comportementales de symptômes post-commotionnels (p.ex. : maux de tête et irritabilité), soit le résultat de perturbations subtiles des fonctions neurocognitives sous-jacentes. Ces symptômes comportementaux peuvent ajouter au fardeau familial et à la détresse parentale, donnant lieu à des pratiques parentales plus dysfonctionnelles, le tout contribuant au maintien des difficultés de l'enfant. Ceci expliquerait pourquoi la trajectoire des conséquences comportementales du TCCL demeure stable et ne rejoint pas celle de leurs pairs n'ayant pas subi de TCCL, même 30 mois post-accident, malgré l'absence d'une cause neurologique sous-jacente après un tel intervalle de temps. Tout compte fait, bien que les résultats des articles 1 et 2, de même que ces pistes explicatives, contribuent grandement à notre compréhension de l'émergence et de la persistance des conséquences comportementales du TCCL préscolaire, il est impossible de passer sous silence l'implication potentielle de différences génétiques interindividuelles dans la récupération post-TCC, pour bien comprendre la variabilité des tableaux cliniques rencontrés.

### **Retour sur l'article 3**

**Résumé des résultats de l'article 3 et discussion.** La troisième étude, portant sur un sous-échantillon de la même cohorte d'enfants issue des études 1 et 2, visait à explorer l'association entre la présence du Val66Met, un polymorphisme nucléotidique commun du gène BDNF, et les problèmes de comportement post-TCCL chez l'enfant d'âge préscolaire. Puisque ce polymorphisme est associé à une altération de la libération activité-dépendante de la protéine BDNF, laquelle est largement impliquée dans les mécanismes de plasticité cérébrale, il était

attendu que les enfants porteurs du Val66Met présenteraient un moins bon pronostic post-TCCL que leurs pairs, porteurs de la variante commune Val66Val. Contrairement à notre hypothèse, les résultats révèlent plutôt un effet protecteur du Val66Met sur les comportements internalisés, lequel est spécifique aux enfants du groupe TCCL et observé à six mois post-blessure seulement. À 18 mois post-blessure, tous les enfants ayant subi un TCCL, quel que soit leur génotype, continuent de présenter davantage de comportements internalisés que les enfants ayant subi une BO et que les enfants contrôles, ce qui s'accorde avec les résultats présentés dans l'article 2.

Le fait que l'effet protecteur du Val66Met au premier temps de mesure ne soit pas observé chez les enfants contrôles indique qu'il ne s'agit pas d'un effet direct du polymorphisme sur les comportements internalisés, sans égard à la présence ou non d'une blessure traumatique. À l'appui, les méta-analyses ne révèlent aucune association génétique significative entre le gène BDNF et les comportements internalisés, tels que la dépression (Lopez-Leon et al., 2008; Verhagen et al., 2010) et l'anxiété (Frustaci, Pozzi, Gianfagna, Manzoli, & Boccia, 2008). En outre, le fait que l'effet protecteur du Val66Met ne soit pas non plus observé chez les enfants ayant subi une BO indique qu'il ne s'agit pas d'un effet du polymorphisme lié à la survenue d'une blessure traumatique quelconque (non spécifique à la tête), un événement de vie particulier et anxiogène pour l'enfant et sa famille. En revanche, il s'agit d'un effet spécifique à la survenue d'une blessure traumatique touchant le cerveau.

Enfin, rappelons que le génotype BDNF module les mécanismes de plasticité cérébrale et constitue une variable intrinsèque à l'enfant, non-modifiable par l'environnement et inconnue de l'enfant et du parent. Par conséquent, les taux plus élevés de comportements internalisés rapportés par les mères d'enfants porteurs de la variante commune Val66Val ne peuvent pas être expliqués par un biais de réponse au questionnaire, lié aux attentes du parent. De même, il

est invraisemblable qu'ils soient expliqués par des variables environnementales confondantes liées au génotype, mais non redevables au TCCL, comme cela pourrait être le cas pour d'autres caractéristiques intrinsèques à l'enfant et non-modifiables. Par exemple, il pourrait s'agir de facteurs de risque socio-économique chez des enfants d'une minorité ethnique quelconque, qui nuisent au pronostic post-TCC, mais sans qu'il n'y ait réellement un effet de l'ethnicité à proprement parlé sur le pronostic. Le tout suggère très fortement une origine neurologique aux comportements internalisés suite au TCCL chez l'enfant d'âge préscolaire, du moins en ce qui concerne les premiers mois suivant l'accident. Pour faire écho avec les résultats de l'article 1, rappelons que dans le modèle de prédiction réalisé à six mois post-TCC, les variables liées à la blessure cérébrale qui avaient été considérées (p.ex. : présence et nombre de symptômes post-commotionnels), ne contribuaient pas au modèle au-delà des caractéristiques personnelles et familiales. En considérant les résultats de l'article 3, il est possible de penser que des « marqueurs » de la plasticité cérébrale (p.ex. : concentrations protéiques de BDNF mesurées dans le plasma sanguin), pourraient représenter des variables liées à la blessure plus sensibles que la présence et le nombre de symptômes post-commotionnels, pour prédire le fonctionnement comportemental à six mois post-TCC. Enfin, le fait qu'à 18 mois post-blessure, tous les enfants ayant subi un TCCL, quel que soit leur génotype, continuent de présenter davantage de comportements internalisés, corrobore l'idée que les manifestations comportementales sont, à ce stade, probablement entretenues par des facteurs non-neurologiques (p.ex. : changements dans les pratiques parentales ou dans la qualité de l'interaction parent-enfant) et sur lesquels le génotype BDNF n'a pas d'influence.

**Pistes d'interprétation.** Très peu d'études d'associations génétiques existent dans la littérature sur le TCC pédiatrique et aucune étude à ce jour n'avait encore investigué le lien entre

le polymorphisme Val66Met du gène BDNF et la récupération fonctionnelle après un TCC chez l'enfant (tous niveaux de sévérité et groupes pédiatriques confondus). Certaines pistes d'interprétations peuvent néanmoins être proposées. D'abord, tel que mentionné dans l'introduction générale de cette thèse, après une blessure cérébrale diffuse dans un cerveau en pleine maturation, il s'ensuit une réponse physiologique qui peut donner lieu à des mécanismes d'une plasticité cérébrale dite « altérée » (Giza & Prins, 2006). Parmi ceux-ci, on retrouve des anomalies dans la neurotransmission et la réponse moléculaire, des perturbations de la connectivité neuronale et des processus anormaux de mort cellulaire (Giza & Prins, 2006). Par conséquent, il est possible que la libération réduite de la protéine BDNF chez les enfants porteurs du polymorphisme Val66Met diminue l'efficacité de ces mécanismes de plasticité cérébrale « altérée », ce qui peut prévenir, ou à tout le moins atténuer, certaines perturbations neurologiques suite au TCCL, et par conséquent, les manifestations comportementales qui en découlent.

Une hypothèse alternative est que la libération accrue de la protéine BDNF chez les enfants porteurs de la forme commune Val66Val favoriserait la survie des neurones et la croissance axonale et dendritique, ce qui pourrait interférer avec la séquence prédéterminée/normale de la maturation cérébrale (Anderson et al., 2011). En effet, au sein de cette séquence prédéterminée de maturation cérébrale qui survient dans les premières années de vie, en l'occurrence pendant la période préscolaire, les mécanismes normaux d'apoptose et d'élagage synaptique ont un rôle primordial puisqu'ils permettent d'éliminer les structures neuronales inutiles et de créer des circuits neuronaux spécialisés et matures, ce qui contribue au développement neurocognitif de l'enfant (Anderson et al., 2011; Giedd et al., 1999). Or, il est possible que dans la phase aiguë post-TCCL, une surexpression de la protéine BDNF chez les

porteurs de la forme commune Val66Val puisse compromettre temporairement ces processus déterminés et bénéfiques de mort neuronale et d'élimination synaptique, ou encore favoriser une excroissance nuisible de connexions neuronales fragiles et/ou altérées suite à la blessure cérébrale. Le tout peut avoir des répercussions sur le développement neurocognitif de l'enfant et certaines manifestations comportementales peuvent en découler, telles que des symptômes internalisés. Mentionnons par ailleurs que les conséquences délétères d'une surexpression de la protéine BDNF ont déjà été mises évidence dans d'autres conditions cliniques, en particulier dans le développement de douleurs neuropathiques (Garraway & Huie, 2016) et de l'épilepsie (Binder, Croll, Gall, & Scharfman, 2001).

Enfin, une dernière hypothèse pour expliquer l'effet protecteur du Val66Met sur le rétablissement post-TCCL repose sur une explication proposée par un groupe d'auteurs ayant mis en évidence une meilleure récupération cognitive chez des vétérans porteurs du polymorphisme Val66Met et ayant subi une lésion frontale à la suite d'un TCC causé par un objet pénétrant (Barbey et al., 2014; Krueger et al., 2011). Ces auteurs expliquent que la surabondance de la protéine BDNF en réponse au TCC pourrait déclencher des réactions biochimiques conduisant à la mort neuronale, compromettant par le fait même le rétablissement post-TCC. Il faut savoir que la protéine BDNF est d'abord synthétisée sous la forme d'un précurseur, le pro-BDNF, qui est ensuite clivé sous la forme de BDNF mature et sécrété en réponse à l'activité neuronale. S'il n'est pas clivé, le pro-BDNF déclenche des réactions biochimiques conduisant à l'apoptose (Roux & Barker, 2002). Ainsi, la réduction de la sécrétion de pro-BDNF que confère le polymorphisme Val66Met expliquerait son rôle protecteur, puisqu'il préviendrait ces réactions biochimiques conduisant à l'apoptose, dans une situation où une sous-population importante de neurones est déjà en processus de mort cellulaire, comme

cela peut se produire après un TCC. Il n'est pas clair si cette explication pourrait s'appliquer aux formes plus légères de TCC, ni même au sein d'un cerveau immature en plein développement, dans lequel s'opèrent des mécanismes normaux d'apoptose et d'élagage dendritique qui contribuent au développement neurocognitif. Il va de soi que des recherches futures seront nécessaires pour élucider les mécanismes neurologiques par lesquels le polymorphisme Val66Met influence le rétablissement post-TCCCL chez l'enfant (*cf.* section « Avenues pour la recherche future »).

## **Retombées cliniques et sociétales**

**Implications sur la prise en charge clinique.** En 2005, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) avait publié des orientations ministérielles concernant la prise en charge clinique du TCCCL et dans lesquels on pouvait lire que « *le TCCCL n'aurait pas ou très peu d'impact à court, à moyen ou à long terme sur le fonctionnement cognitif, comportemental ou scolaire des enfants. La persistance des symptômes au-delà de trois mois, plus rarissime encore que chez l'adulte, serait liée à des facteurs pré-morbides [...] ou réactionnels chez l'enfant [...] ou encore chez les parents [...]* ». Ces orientations ministérielles 2005-2010 étaient basées sur la position du *Task Force* de l'Organisation mondiale de la Santé (WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury) selon laquelle les symptômes persistants après un TCCCL n'étaient pas liés à la blessure cérébrale elle-même, mais plutôt à des facteurs propres à l'enfant (Holm, Cassidy, Carroll, & Borg, 2005). Dans une mise à jour des connaissances sur le TCCCL publiée en 2018 par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), on retient que : « *L'hypothèse selon laquelle les enfants, et surtout les adolescents, ne courent aucun risque de présenter des symptômes et des problèmes persistants à la suite d'un TCCCL ne semble visiblement plus être*

*appuyée par la littérature de la dernière décennie [...] la littérature plus contemporaine, qui s'appuie sur de nombreuses études prospectives, révèle qu'il en est plutôt autrement et que ce taux pourrait même être plus important que chez l'adulte* ». Une démarche est donc déjà entreprise pour réviser les orientations ministérielles à la lumière des nouvelles données probantes qui évoluent constamment. Les résultats issus de la présente thèse s'inscrivent donc dans cette nouvelle ligne directrice selon laquelle la survenue d'un TCC chez l'enfant, même léger, est susceptible d'entraîner des problèmes persistants, bien qu'il ne soit pas exclu que des facteurs pré-morbides ou réactionnels chez l'enfant et le parent puissent être grandement contributifs. Toujours est-il que les mises à jour des connaissances conduites par l'INESSS sont développées sur la base d'une littérature qui cible majoritairement les enfants d'âge scolaire et les adolescents, dont les conclusions pourraient ne pas être applicables aux enfants d'âge préscolaire. Par conséquent, et considérant que ces derniers sont particulièrement à risque de subir un TCCL, les orientations ministérielles gagneraient grandement à formuler des recommandations spécifiques aux enfants d'âge préscolaire, ceci afin de mieux baliser les modalités de prise en charge clinique du TCCL auprès des tout-petits. Dans cette optique, la présente thèse pourrait contribuer à ces démarches en démontrant que : 1) les conséquences comportementales du TCCL préscolaire peuvent se présenter tant sous forme de comportements internalisés que de comportements externalisés ; 2) qu'ils peuvent avoir une origine neurologique (tel que le suggère l'effet différentiel du génotype BDNF sur les comportements à six mois post-TCCL, soit une variable intrinsèque à l'enfant et non-modifiable, agissant sur les mécanismes de plasticité cérébrale; cf. section « Résumé des résultats de l'article 3 et discussion ») ; 3) qu'ils peuvent persister au long cours, à tout le moins sous une forme sous-clinique ; 4) qu'il existe bel et bien un sous-groupe d'enfants ayant subi un TCCL qui présentent



des difficultés comportementales cliniquement significatives qui nécessitent une prise en charge clinique.

Par ailleurs, selon les recommandations actuelles, ce qui guide la prise en charge du TCCL en phase post-aiguë est la présence de symptômes post-commotionnels qui perdurent. Or, les outils qui existent pour documenter les symptômes post-commotionnels (p.ex. : *Postconcussive Symptom Interview*) ne sont pas conçus pour l'évaluation du jeune enfant, qui présente des capacités introspectives limitées et qui n'est pas forcément en mesure de verbaliser clairement ses symptômes à son parent et a fortiori à un évaluateur. Il en revient donc à l'adulte de détecter la présence de symptômes post-commotionnels, ce qui peut s'avérer une tâche ardue en l'absence d'outils d'évaluation et/ou de grilles d'observation adaptées qui proposent des exemples concrets de comportements qu'un enfant de cet âge pourrait manifester en réponse à un symptôme quelconque (Beaudoin, Desire, Landry-Roy, & Beauchamp, 2017).

Quoi qu'il en soit, même en l'absence de symptômes post-commotionnels d'origine neurologique, la persistance de comportements internalisés et externalisés qui sont redevables au TCCL, quelle que soit leur origine (neurologique ou non), justifie la pertinence d'interventions psychosociales chez ces familles d'enfants blessés à un jeune âge. Ceci est d'autant plus nécessaire considérant que les problèmes de comportement dans les premières années de vie pavent la voie à des problèmes de conduite et de santé mentale à l'adolescence et à l'âge adulte (Caspi et al., 1996; Emond et al., 2007). La littérature actuelle sur le TCC pédiatrique, jumelée aux résultats de la présente thèse, appuie le fait que le fonctionnement post-TCC chez l'enfant implique invariablement des aspects familiaux. Ce sont probablement sur ces aspects familiaux que les professionnels de la santé peuvent avoir le plus d'emprise. Par exemple, sachant que le stress parental est un prédicteur significatif de l'émergence de

problèmes de comportement à six mois post-TCCL (article 1), les cliniciens devraient veiller à ne pas alarmer les parents sur l'éventail de conséquences néfastes possibles suite au TCCL. Le fait d'inquiéter les parents outre mesure pourrait contribuer à élever le niveau de détresse parentale et donner lieu à des pratiques parentales plus dysfonctionnelles, exacerbant par le fait même les difficultés comportementales de l'enfant (Woods et al., 2011). Dans cette optique, les efforts d'intervention pourraient se concentrer davantage sur la réassurance et l'enseignement aux parents de bonnes pratiques à adopter vis-à-vis de leur enfant, plutôt que sur l'enseignement de comportements à prévenir/éviter chez l'enfant (p.ex. : interdiction d'écrans, restrictions fermes par rapport à la reprise des activités sociales, sportives et récréatives). À cet effet, notons que les récentes données probantes soutiennent qu'un certain niveau d'activité physique serait bénéfique pour la récupération suite à une commotion cérébrale chez l'enfant. Le repos anormalement prolongé pourrait augmenter la durée des symptômes post-commotionnels et par conséquent, il est recommandé que l'activité physique et cognitive qui ne provoque pas de symptômes soit introduite progressivement, suite à une brève période de repos (Davis et al., 2017). Au besoin, des interventions en psychoéducation ou en éducation spécialisée pour soutenir les parents dans l'adoption de pratiques parentales favorisant le mieux-être de leur enfant et de la famille suite au TCCL pourraient être pertinentes. Ces interventions pourraient également adresser l'aspect potentiel de culpabilité vis-à-vis de l'accident chez l'un ou l'autre des deux parents, en plus de possibles enjeux relationnels au sein du couple.

Enfin, il va de soi que le fait d'avoir établi un lien entre la variante Val66Val et les comportements internalisés rapportés à six mois post-TCCL soulève la question à savoir s'il serait utile d'un point de vue clinique de réaliser un test génétique chez l'enfant ayant subi un TCCL afin de vérifier la présence de cette variante génétique et d'identifier les enfants à risque

de présenter une évolution défavorable, ceci afin d'ajuster les interventions cliniques en ce sens. Ce type de test génétique prédictif/pré-symptomatique soulève plusieurs préoccupations d'ordre éthique et il convient de se demander si le résultat issu du test aura réellement des avantages pour l'enfant. Dans le cas spécifique du génotype BDNF en lien avec le pronostic post-TCCL, il nous semble difficilement envisageable que la connaissance du génotype de l'enfant permettrait de fournir des interventions thérapeutiques ciblées et changer le décours de la récupération post-TCCL. Rappelons que les difficultés comportementales demeurent sous-cliniques à l'échelle du groupe, et qu'à 18 mois post-TCCL, tous les enfants ayant subi un TCCL en viennent à présenter plus de problèmes de comportement que leurs pairs, nonobstant le génotype. Le fait de réaliser un test génétique pour connaître le génotype BDNF nous apparaîtrait peu utile et pourrait potentiellement être néfaste, en ce sens où le test imposerait des préoccupations supplémentaires pour le parent. Il n'en demeure pas moins que les résultats de l'article 3 pourront permettre de bonifier les modèles de prédiction qui existent déjà sur le TCC pédiatrique et à plutôt long-terme, contribuer à l'élaboration d'un modèle biopsychosocial plus complet du rétablissement post-TCC chez l'enfant, en incluant les données probantes issues d'études génétiques et épigénétiques (*cf.* section « Avenues pour la recherche future »).

## **Médiatisation des commotions cérébrales**

La dernière décennie a été marquée par une forte médiatisation des cas de commotions cérébrales, en particulier dans le cadre de la pratique d'activités sportives, lors desquelles les enfants peuvent être exposés aux risques de subir des commotions cérébrales répétées, dont les conséquences peuvent être très graves. La forte médiatisation des commotions cérébrales peut toutefois entraîner des conséquences pernicieuses pour les parents dont l'enfant a bel et bien subi une commotion cérébrale. En effet, le parent qui est seulement informé sur les

conséquences graves, voire potentiellement mortelles, de telles blessures cérébrales peut vivre une détresse importante, ce qui peut nuire au pronostic de l'enfant (article 1). La médiatisation des conséquences des commotions cérébrales exige donc de trouver un équilibre entre la divulgation d'une information juste qui permettra de conscientiser le public sur les signes et symptômes physiques d'une commotion cérébrale, de même que sur les moyens de prévention pour les enfants de tous âges (p.ex. : utilisation adéquate du siège d'auto, équipement de protection adapté dans les sports), ceci sans alarmer les parents outre mesure, dans l'éventualité où leur enfant en venait à subir un TCCL.

### **Forces et limites de la thèse**

Les trois articles empiriques issus de la présente thèse présentent certaines forces méthodologiques qui méritent d'être soulignées. D'entrée de jeu, notons l'utilisation d'un devis longitudinal permettant de suivre l'évolution des enfants jusqu'à 30 mois post-TCC, en plus du recours à une méthode statistique plus sensible aux changements longitudinaux que les analyses de variance à mesures répétées, typiquement utilisées dans les études longitudinales sur le TCC pédiatrique. La méthode utilisée dans la présente thèse permet l'évaluation simultanée des changements intra-individuels et des différences entre les individus dans le temps, en plus de pouvoir adresser les défis associés aux données longitudinales, comme la présence de données manquantes et de temps de mesure qui ne sont pas espacés de façon identique d'un individu à l'autre. Une autre force méthodologique de la thèse consiste en l'utilisation de deux groupes de comparaison, soit : 1) un groupe d'enfants ayant subi une BO, qui partagent la même expérience entourant l'accident et les mêmes facteurs de risque pré-blessures ; 2) un groupe d'enfants contrôles sans blessure, soit ceux qu'ils côtoient et avec lesquels ils sont typiquement comparés dans la vie de tous les jours. Enfin, une force additionnelle de la thèse, d'un point de vue

théorique et méthodologique, réside dans l'aspect tout à fait novateur du troisième article empirique.

En ce qui concerne les limites, celles-ci ont été détaillées de façon plus spécifique dans les trois articles de thèse. Néanmoins, il importe d'évoquer de nouveau la limite principale de la thèse, qui réside dans l'utilisation exclusive du CBCL complété par les mères pour documenter la présence de problèmes de comportement post-TCCL chez les enfants. En effet, le CBCL constitue une mesure subjective du comportement de l'enfant, qui peut introduire des sources de biais liés aux perceptions, aux attentes et aux préoccupations du parent répondant. D'ailleurs, il faut savoir que plusieurs études dans la littérature pédiatrique, tant auprès de populations normatives que cliniques, ont mis en évidence des disparités entre les réponses des deux parents aux questionnaires comportementaux, avec les mères rapportant généralement plus de problèmes de comportement que les pères (ex. : Christensen, Margolin, & Sullaway, 1992; Langberg et al., 2010). Il est possible que les mères soient davantage en mesure de percevoir/détecter certains changements comportementaux réels, mais subtils, qui peuvent passer inaperçus aux yeux des pères. D'ailleurs, dans le cas particulier du TCCL chez l'enfant d'âge préscolaire, les conséquences peuvent être difficiles à détecter pour le parent, d'une part car l'enfant n'est pas encore capable d'exprimer clairement ce qu'il vit, et d'autre part, car il s'agit d'une « blessure invisible », en ce sens où la plupart des enfants n'ont pas de signes physiques manifestes de la blessure, comme c'est le cas pour les blessures orthopédiques.

En revanche, il a été documenté que les mères ont tendance à vivre plus de stress lié à l'état de santé de leur enfant que les pères (Beckman, 1991; Little, 2002; Vrijmoet-Wiersma et al., 2008; Yeh, 2002; Youngblut, Brooten, & Kuluz, 2005). Par conséquent, on ne peut exclure la possibilité que les mères étant plus stressées soient plus sujettes aux distorsions cognitives

liées à l'état de santé de leur enfant (p.ex. : catastrophisation et pessimisme) et que ce soient les évaluations des pères qui soient les plus factuelles. Pour explorer cette hypothèse, les études futures devront inclure la perception des deux parents, et tenter d'obtenir de plus amples renseignements sur les caractéristiques psychologiques de ceux-ci.

### **Avenues pour la recherche future**

Les futures recherches gagneraient à inclure la perception d'autres répondants, en commençant par celle du père, en plus d'inclure des mesures observationnelles du comportement de l'enfant, en contexte de laboratoire ou en milieu naturel (p.ex. : à la maison, à la garderie, à l'école). Ceci pourrait d'ailleurs être une occasion pour étudier le comportement de l'enfant en interaction avec d'autres pairs du même âge ou encore lors de moments où il se voit confronté à des demandes familiales, sociales et scolaires de plus en plus complexes (p.ex. : entrée à l'école, adaptation à son rôle d'élève, développement de l'autonomie dans les routines familiales quotidiennes). Il serait intéressant d'évaluer si certaines fragilités comportementales pendant la période préscolaire, lors d'une période où il n'est pas attendu que l'enfant présente des capacités introspectives et d'autorégulation très développées, en viennent à avoir un impact fonctionnel plus significatif au fur et à mesure que l'enfant est confronté à ces défis environnementaux plus importants et que ses pairs du même âge gagnent en maturité affective et comportementale.

Les futures recherches devraient également chercher à décrire la trajectoire longitudinale des difficultés comportementales à plus long terme, soit au fil de la période scolaire et de l'adolescence. Il est possible que durant la période préscolaire, le fonctionnement comportemental de l'enfant post-TCCL soit sous-optimal mais n'entraîne pas d'impact fonctionnel, puisqu'il demeure en synchronie avec les exigences sociales et environnementales qui sont peu élevées à cet âge. Cependant, lors de périodes où les exigences se complexifient,

par exemple à l'entrée à l'école ou lorsque l'enfant se voit confronté à certains défis sociaux plus complexes, il se peut que les difficultés initialement subtiles observées post-TCCL en viennent à avoir un impact plus significatif sur le fonctionnement de l'enfant.

Des études additionnelles seront aussi nécessaires afin d'investiguer les corrélats neurologiques qui sous-tendent la présence de problèmes de comportement post-TCCL chez les jeunes enfants. Ceci pourrait se faire au moyen de techniques d'imagerie médicale avancées comme l'imagerie de susceptibilité magnétique (Beauchamp et al., 2013), laquelle est plus sensible pour détecter des microhémorragies ou des lésions subtiles pouvant survenir suite à un TCCL. Soulignons néanmoins que le fait de réaliser des recherches auprès de bambins et d'enfants d'âge préscolaire limite grandement la faisabilité de conduire des examens radiologiques et d'imagerie médicale. Par exemple, durant un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'enfant est confiné dans un espace restreint et extrêmement bruyant, ce qui peut s'avérer particulièrement anxiogène. Comme l'examen nécessite une immobilité totale, la plupart des jeunes enfants qui se soumettent à une IRM reçoivent un sédatif par voie orale ou parfois même une anesthésie générale, une procédure qui comporte un risque d'effets secondaires et qui nécessite un plus long séjour à l'hôpital. Or, des protocoles comportementaux prometteurs pourraient augmenter la faisabilité de conduire des examens d'IRM en recherche avec les enfants, par exemple en utilisant un « simulateur » d'IRM pour préparer les enfants et en transformant l'examen en une expérience ludique, ceci afin que l'examen puisse être réalisé sans sédation, auprès d'enfants de plus en plus jeunes (Tuerk et al., 2019).

Les études futures devraient aussi chercher à élucider les mécanismes par lesquels le génotype BDNF influence la présence de comportements internalisés à six mois post-TCCL.

Une piste d'explications qu'il serait pertinent d'investiguer concerne le rôle du BDNF dans la connectivité structurelle et fonctionnelle du cerveau, souvent altérée suite à un TCC. En effet, la survenue d'un TCC est associée à des altérations de la connectivité cérébrale, caractérisées notamment par une diminution de l'intégrité de la substance blanche (Hayes, Bigler, & Verfaellie, 2016). Par ailleurs, il a aussi été démontré que le gène BDNF affecte la connectivité cérébrale fonctionnelle chez des enfants et des adolescents en bonne santé, ce qui se traduit entre autres par une plus grande connectivité chez les enfants porteurs du Val66Met dans les circuits neuronaux des régions qui sous-tendent le traitement des émotions, soit l'amygdale, l'insula et le striatum (Thomason, Yoo, Glover, & Gotlib, 2009). L'hypothèse selon laquelle l'expression protéique de BDNF qui diffère entre les porteurs et les non-porteurs du polymorphisme puisse contribuer à expliquer les symptômes internalisés post-TCCL, de par des altérations de la connectivité cérébrale au sein du système limbique, apparaît fort pertinente à investiguer.

Cependant, il va de soi qu'un gène unique ou un polymorphisme spécifique ne peut expliquer à lui seul l'hétérogénéité des tableaux cliniques rencontrés après un TCC pédiatrique. En effet, lorsque considérés isolément, ces gènes et polymorphismes jouent probablement un rôle très modeste. Les résultats d'une étude récente (Kurowski et al., 2019) révèlent d'ailleurs qu'après un TCC chez le jeune enfant, une combinaison de gènes sont impliqués, lesquels sous-tendent toute une gamme de processus biologiques, y compris le fonctionnement du système immunitaire, la réponse inflammatoire, la mort cellulaire, la neurotransmission et le développement cérébral. Les études futures devraient donc chercher à étudier les interactions entre différents gènes et l'impact de la présence de multiples allèles à risque, en plus des interactions gènes-environnement et des effets épigénétiques.



Dans cette optique, des méthodes alternatives permettant de considérer plusieurs gènes ou polymorphismes simultanément pourraient représenter une avenue de recherche prometteuse. Les études d'association pan-génomique (*Genome Wide Association Study*) en sont justement un exemple. Elles permettent de comparer les séquences d'ADN d'un grand nombre d'individus, afin d'identifier les variantes génétiques qui sont les plus fréquemment associées avec les traits phénotypiques étudiés. L'avantage avec ce type d'approche est qu'il n'est pas nécessaire d'avoir des connaissances préalables sur un gène spécifique au regard du phénotype étudié, ce qui serait avantageux dans le contexte du TCC pédiatrique étant donné le très peu d'études d'association génétique existantes. Cependant, une limite non-négligeable est le très grand nombre de sujets requis pour atteindre une puissance statistique suffisante (Kurowski, Martin, & Wade, 2012).

## **Conclusions**

Cette thèse s'inscrit dans une tentative de mieux comprendre les conséquences fonctionnelles de la survenue d'un TCCL chez le très jeune enfant, lors d'une période sensible du développement, au cours de laquelle plusieurs changements cérébraux s'opèrent via les mécanismes de plasticité cérébrale et le développement accéléré des fonctions neurocognitives. Les résultats de la thèse appuient la présence de manifestations comportementales persistantes suite au TCCL à l'âge préscolaire, tant dans le registre des symptômes internalisés qu'externalisés. Une proportion importante d'enfants ayant subi un TCCL présente des difficultés qui sont cliniquement significatives et qui méritent une attention clinique. En outre, la présente thèse permet de mieux comprendre la contribution de certains facteurs propres à l'enfant et à son environnement familial qui sous-tendent la présence de difficultés comportementales post-TCCL, de même que l'implication de marqueurs génotypiques comme

la protéine BDNF dans les mécanismes de récupération post-TCCL chez l'enfant. Ainsi, les résultats issus de cette thèse contribueront également à mieux identifier les enfants potentiellement à risque de présenter des conséquences adverses d'un TCCL à l'âge préscolaire, ce qui permettra ultimement d'améliorer la prise en charge clinique.

En terminant, ce travail de recherche a également mis en lumière le fait que les tout-petits sont sous-représentés dans la littérature scientifique, de même que dans les lignes directrices, les guides de pratique et les orientations ministérielles sur le TCC, au sein desquelles les enfants d'âge préscolaire, les enfants d'âge scolaire et les adolescents sont souvent abordés sans distinction significative. Pourtant, les enfants d'âge préscolaire devraient être considérés comme un groupe distinct et particulier. Les années préscolaires sont extrêmement importantes comme fondement de la santé et du bien-être à vie, et c'est d'ailleurs pour cette raison que les instances gouvernementales investissent de plus en plus pour des interventions préventives en petite enfance, auprès d'enfants qui présentent des facteurs de risque psychosociaux. Ceci a pour objectif de favoriser non seulement le bien-être individuel, mais aussi le bien-être collectif, en limitant les coûts sociétaux significatifs que peuvent représenter les problèmes de santé mentale à l'âge adulte. À la lumière des résultats issus de la présente thèse à l'effet que la survenue d'un TCCL en bas âge est associée à des conséquences comportementales qui persistent au long cours, il va sans dire que ces jeunes enfants ayant subi un TCCL méritent une attention particulière, tant en recherche qu'en clinique, le tout afin de permettre une prise en charge intégrée, sur mesure, et basée sur des méthodes d'intervention préventives.

## Références

- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. (2001). *ASEBA school-age forms & profiles*. University of Vermont Research Center for Children, Youth, & Families: Aseba Burlington, VT.
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2000). *Manual for the ASEBA preschool forms and profiles*. University of Vermont Research Center for Children, Youth, & Families: Aseba Burlington, VT.
- Aldrich, E. F., Eisenberg, H. M., Saydjari, C., Luerssen, T. G., Foulkes, M. A., Jane, J. A., . . . Young, H. F. (1992). Diffuse brain swelling in severely head-injured children. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *Journal of Neurosurgery*, 76(3), 450-454.
- Allen, D. N., Thaler, N. S., Donohue, B., & Mayfield, J. (2010). WISC-IV profiles in children with traumatic brain injury: Similarities to and differences from the WISC-III. *Psychological Assessment*, 22(1), 57-64.
- Anderson, Catroppa, C., Haritou, F., Morse, S., Pentland, L., Rosenfeld, J., & Stargatt, R. (2001). Predictors of acute child and family outcome following traumatic brain injury in children. *Pediatric Neurosurgery*, 34(3), 138-148.
- Anderson, Catroppa, C., Morse, S., Haritou, F., & Rosenfeld, J. (2001). Outcome from mild head injury in young children: a prospective study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(6), 705-717.
- Anderson, Spencer-Smith, M., & Wood, A. (2011). Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain*, 134(8), 2197-2221.

- Anderson, V., Catroppa, C., Morse, S., Haritou, F., & Rosenfeld, J. (2000). Recovery of intellectual ability following traumatic brain injury in childhood: impact of injury severity and age at injury. *Pediatric Neurosurgery*, 32(6), 282-290.
- Anderson, V., Catroppa, C., Morse, S., Haritou, F., & Rosenfeld, J. (2005). Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? *Pediatrics*, 116(6), 1374-1382.
- Anderson, V., Catroppa, C., Morse, S., Haritou, F., & Rosenfeld, J. V. (2009). Intellectual outcome from preschool traumatic brain injury: a 5-year prospective, longitudinal study. *Pediatrics*, 124(6), e1064-1071.
- Anderson, V., Godfrey, C., Rosenfeld, J. V., & Catroppa, C. (2012). Predictors of cognitive function and recovery 10 years after traumatic brain injury in young children. *Pediatrics*, 129(2), e254-261.
- Anderson, V. A., Morse, S. A., Catroppa, C., Haritou, F., & Rosenfeld, J. V. (2004). Thirty month outcome from early childhood head injury: a prospective analysis of neurobehavioural recovery. *Brain*, 127(12), 2608-2620.
- Babikian, T., & Asarnow, R. (2009). Neurocognitive outcomes and recovery after pediatric TBI: meta-analytic review of the literature. *Neuropsychology*, 23(3), 283-296.
- Babikian, T., Merkley, T., Savage, R. C., Giza, C. C., & Levin, H. (2015). Chronic Aspects of Pediatric Traumatic Brain Injury: Review of the Literature. *Journal of Neurotrauma*, 32(23), 1849-1860.
- Baquet, Z. C., Gorski, J. A., & Jones, K. R. (2004). Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Neuroscience*, 24(17), 4250-4258.

- Barbey, A. K., Colom, R., Paul, E., Forbes, C., Krueger, F., Goldman, D., & Grafman, J. (2014). Preservation of general intelligence following traumatic brain injury: contributions of the Met66 brain-derived neurotrophic factor. *PLOS One*, 9(2), e88733.
- Barde, Y.-A. (1993). Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Progress in Clinical and Biological Research*, 390, 45-56.
- Barkhoudarian, G., Hovda, D. A., & Giza, C. C. (2011). The molecular pathophysiology of concussive brain injury. *Clinics in Sports Medicine*, 30(1), 33-48.
- Beauchamp, M., & Anderson, V. (2013). Cognitive and psychopathological sequelae of pediatric traumatic brain injury (*Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 112, p. 913-920): Elsevier.
- Beauchamp, M., Catroppa, C., Godfrey, C., Morse, S., Rosenfeld, J. V., & Anderson, V. (2011). Selective changes in executive functioning ten years after severe childhood traumatic brain injury. *Developmental Neuropsychology*, 36(5), 578-595.
- Beauchamp, M. H., Beare, R., Ditchfield, M., Coleman, L., Babl, F. E., Kean, M., . . . Anderson, V. (2013). Susceptibility weighted imaging and its relationship to outcome after pediatric traumatic brain injury. *Cortex*, 49(2), 591-598.
- Beauchamp, M. H., Ditchfield, M., Maller, J. J., Catroppa, C., Godfrey, C., Rosenfeld, J. V., . . . Anderson, V. A. (2011). Hippocampus, amygdala and global brain changes 10 years after childhood traumatic brain injury. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(2), 137-143.
- Beauchamp, M. H., Landry-Roy, C., Gravel, J., Beaudoin, C., & Bernier, A. (2017). Should Young Children with Traumatic Brain Injury Be Compared with Community or Orthopedic Control Participants? *Journal of Neurotrauma*, 34(17), 2545-2552.

- Beaudoin, C., Desire, N., Landry-Roy, C., & Beauchamp, M. (2017). *REACTIONS to traumatic brain injury: a new post-concussive symptoms and observations checklist for early childhood*. Communication présentée 12th World Congress on Brain Injury.
- Beckman, P. J. (1991). Comparison of mothers' and fathers' perceptions of the effect of young children with and without disabilities. *American Journal of Mental Retardation*, 95(5), 585-595.
- Bellerose, J., Bernier, A., Beaudoin, C., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2015). When Injury Clouds Understanding of Others: Theory of Mind after Mild TBI in Preschool Children. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(7), 483-493.
- Binder, D. K., Croll, S. D., Gall, C. M., & Scharfman, H. E. (2001). BDNF and epilepsy: too much of a good thing? *Trends in Neurosciences*, 24(1), 47-53.
- Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39.
- Bloom, D. R., Levin, H. S., Ewing-Cobbs, L., Saunders, A. E., Song, J., Fletcher, J. M., & Kowatch, R. A. (2001). Lifetime and novel psychiatric disorders after pediatric traumatic brain injury. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(5), 572-579.
- Brouwer, R. M., van Soelen, I. L., Swagerman, S. C., Schnack, H. G., Ehli, E. A., Kahn, R. S., . . . Boomsma, D. I. (2013). Genetic associations between intelligence and cortical thickness emerge at the start of puberty. *Human Brain Mapping*, 35(8), 3760-3773.
- Casey, B. J., Glatt, C. E., Tottenham, N., Soliman, F., Bath, K., Amso, D., . . . Lee, F. S. (2009). Brain-derived neurotrophic factor as a model system for examining gene by environment interactions across development. *Neuroscience*, 164(1), 108-120.

- Caspi, A., Moffitt, T. E., Newman, D. L., & Silva, P. A. (1996). Behavioral observations at age 3 years predict adult psychiatric disorders: Longitudinal evidence from a birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 53(11), 1033-1039.
- Cassidy, J. D., Carroll, L. J., Peloso, P. M., Borg, J., von Holst, H., Holm, L., . . . Coronado, V. G. (2004). Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Rehabilitation Medicine*(43 Suppl), 28-60.
- Centonze, D., Rossi, S., Tortiglione, A., Picconi, B., Prosperetti, C., De Chiara, V., . . . Calabresi, P. (2007). Synaptic plasticity during recovery from permanent occlusion of the middle cerebral artery. *Neurobiology of Disease*, 27(1), 44-53.
- Chapman, L. A., Wade, S. L., Walz, N. C., Taylor, H. G., Stancin, T., & Yeates, K. O. (2010). Clinically significant behavior problems during the initial 18 months following early childhood traumatic brain injury. *Rehabilitation Psychology*, 55(1), 48-57.
- Chen, Z. Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C. X., Teng, K. K., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2004). Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 24(18), 4401-4411.
- Cheng, B., & Mattson, M. P. (1991). NGF and bFGF protect rat hippocampal and human cortical neurons against hypoglycemic damage by stabilizing calcium homeostasis. *Neuron*, 7(6), 1031-1041.
- Chiaretti, A., Antonelli, A., Genovese, O., Fernandez, E., Giuda, D., Mariotti, P., & Riccardi, R. (2008). Intraventricular nerve growth factor infusion improves cerebral blood flow

- and stimulates doublecortin expression in two infants with hypoxic-ischemic brain injury. *Neurological Research*, 30(3), 223-228.
- Chiaretti, A., Piastra, M., Polidori, G., Di Rocco, C., Caresta, E., Antonelli, A., . . . Aloe, L. (2003). Correlation between neurotrophic factor expression and outcome of children with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Medicine*, 29(8), 1329-1338.
- Christensen, A., Margolin, G., & Sullaway, M. (1992). Interparental agreement on child behavior problems. *Psychological Assessment*, 4(4), 419-425.
- Clarks, R. S., Schiding, J. K., Kaczorowski, S. L., Marion, D. W., & Kochanek, P. M. (1994). Neutrophil accumulation after traumatic brain injury in rats: comparison of weight drop and controlled cortical impact models. *Journal of Neurotrauma*, 11(5), 499-506.
- Cole, W. R., Gerring, J. P., Gray, R. M., Vasa, R. A., Salorio, C. F., Grados, M., . . . Slomine, B. S. (2008). Prevalence of aggressive behaviour after severe paediatric traumatic brain injury. *Brain Injury*, 22(12), 932-939.
- Congeni, J. (2009). Management of the adolescent concussion victim. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*, 20(1), 41-56.
- Connor, B., & Dragunow, M. (1998). The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Research Reviews*, 27(1), 1-39.
- Corrigan, J. D., Selassie, A. W., & Orman, J. A. (2010). The epidemiology of traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 25(2), 72-80.
- Crowe, L., Anderson, V., Catroppa, C., & Babl, F. (2010). Head injuries related to sports and recreation activities in school-age children and adolescents: data from a referral centre in Victoria, Australia. *Emergency Medicine Australasia*, 22(1), 56-61.



- Crowe, L., Babl, F., Anderson, V., & Catroppa, C. (2009). The epidemiology of paediatric head injuries: data from a referral centre in Victoria, Australia. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 45(6), 346-350.
- Crowe, L., Catroppa, C., Babl, F. E., & Anderson, V. (2012). Intellectual, Behavioral, and Social Outcomes of Accidental Traumatic Brain Injury in Early Childhood. *Pediatrics*, 129(2), e262-e268.
- Crowe, L., Catroppa, C., Babl, F. E., & Anderson, V. (2013). Executive function outcomes of children with traumatic brain injury sustained before three years. *Child Neuropsychology*, 19(2), 113-126.
- Curran, P. J., Obeidat, K., & Losardo, D. (2010). Twelve Frequently Asked Questions About Growth Curve Modeling. *Journal of Cognition and Development*, 11(2), 121-136.
- D'Hondt, F., Lassonde, M., Thebault-Dagher, F., Bernier, A., Gravel, J., Vannasing, P., & Beauchamp, M. H. (2017). Electrophysiological correlates of emotional face processing after mild traumatic brain injury in preschool children. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 17(1), 124-142.
- Davis, G. A., Anderson, V., Babl, F. E., Gioia, G. A., Giza, C. C., Meehan, W., . . . Zemek, R. (2017). What is the difference in concussion management in children as compared with adults? A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 51(12), 949.
- Dégeilh, F., Bernier, A., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2018). Developmental trajectories of adaptive functioning following early mild traumatic brain injury. *Developmental Psychobiology*, 60(8), 1037-1047.
- Dennis, M. (2010). Margaret Kennard (1899-1975): not a 'principle' of brain plasticity but a founding mother of developmental neuropsychology. *Cortex*, 46(8), 1043-1059.

- Deroide, N., Nih, L., Dinh, R. T., Lévy, B., & Kubis, N. (2010). Plasticité cérébrale: de la théorie à la pratique dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral. *La Revue de Médecine Interne*, 31(7), 486-492.
- Dewan, M. C., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R. E., Hung, Y.-C., Punchak, M., . . . Park, K. B. (2018). Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 130(4), 1080.
- Di Filippo, M., Tozzi, A., Costa, C., Belcastro, V., Tantucci, M., Picconi, B., & Calabresi, P. (2008). Plasticity and repair in the post-ischemic brain. *Neuropharmacology*, 55(3), 353-362.
- Donders, J., & Janke, K. (2008). Criterion validity of the Wechsler Intelligence Scale for Children—Fourth Edition after pediatric traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(4), 651-655.
- Donders, J., & Warschausky, S. (1997). WISC-III factor index score patterns after traumatic head injury in children. *Child Neuropsychology*, 3(1), 71-78.
- Drake, M. E., Jr. (1986). Jactatio nocturna after head injury. *Neurology*, 36(6), 867-868.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., . . . Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257-269.
- Emery, C. A., Barlow, K. M., Brooks, B. L., Max, J. E., Villavicencio-Requis, A., Gnanakumar, V., . . . Yeates, K. O. (2016). A Systematic Review of Psychiatric, Psychological, and Behavioural Outcomes following Mild Traumatic Brain Injury in Children and Adolescents. *Canadian Journal of Psychiatry*, 61(5), 259-269.

- Emond, A., Ormel, J., Veenstra, R., & Oldehinkel, A. J. (2007). Preschool behavioral and social-cognitive problems as predictors of (pre)adolescent disruptive behavior. *Child Psychiatry and Human Development*, 38(3), 221-236.
- Feigin, V. L., Theadom, A., Barker-Collo, S., Starkey, N. J., McPherson, K., Kahan, M., . . . Ameratunga, S. (2013). Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurology*, 12(1), 53-64.
- Fischer, J. T., Hannay, H. J., Alfano, C. A., Swank, P. R., & Ewing-Cobbs, L. (2018). Sleep disturbances and internalizing behavior problems following pediatric traumatic injury. *Neuropsychology*, 32(2), 161-175.
- Frustaci, A., Pozzi, G., Gianfagna, F., Manzoli, L., & Boccia, S. (2008). Meta-Analysis of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene <i>(BDNF)</i> Val66Met Polymorphism in Anxiety Disorders and Anxiety-Related Personality Traits. *Neuropsychobiology*, 58(3-4), 163-170.
- Gagner, C., Landry-Roy, C., Lainé, F., & Beauchamp, M. H. (2015). Sleep-Wake Disturbances and Fatigue after Pediatric Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Literature. *Journal of Neurotrauma*, 32(20), 1539-1552.
- Ganesalingam, K., Yeates, K. O., Taylor, H. G., Walz, N. C., Stancin, T., & Wade, S. (2011). Executive functions and social competence in young children 6 months following traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 25(4), 466-476.
- Garcia, D., Hungerford, G. M., & Bagner, D. M. (2015). Topical review: negative behavioral and cognitive outcomes following traumatic brain injury in early childhood. *Journal of Pediatric Psychology*, 40(4), 391-397.

- Garraway, S. M., & Huie, J. R. (2016). Spinal Plasticity and Behavior: BDNF-Induced Neuromodulation in Uninjured and Injured Spinal Cord. *Neural Plasticity*, 2016, 9857201.
- Gerring, J. P., Brady, K. D., Chen, A., Vasa, R., Grados, M., Bandeen-Roche, K. J., . . . Denckla, M. B. (1998). Premorbid prevalence of ADHD and development of secondary ADHD after closed head injury. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37(6), 647-654.
- Gibbons, R. D., Hedeker, D., & DuToit, S. (2010). Advances in Analysis of Longitudinal Data. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6(1), 79-107.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., . . . Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2(10), 861.
- Giza, C. C. (2006). Lasting effects of pediatric traumatic brain injury. *Indian Journal of Neurotrauma*, 3(1), 19-26.
- Giza, C. C., & Prins, M. L. (2006). Is Being Plastic Fantastic? Mechanisms of Altered Plasticity after Developmental Traumatic Brain Injury. *Developmental Neuroscience*, 28(4-5), 364-379.
- Goldstrohm, S. L., & Arffa, S. (2005). Preschool children with mild to moderate traumatic brain injury: An exploration of immediate and post-acute morbidity. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 675-695.
- Gorski, J. A., Zeiler, S. R., Tamowski, S., & Jones, K. R. (2003). Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *Journal of Neuroscience*, 23(17), 6856-6865.

- Grados, M. A., Vasa, R. A., Riddle, M. A., Slomine, B. S., Salorio, C., Christensen, J., & Gerring, J. (2008). New onset obsessive-compulsive symptoms in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Depression and Anxiety*, 25(5), 398-407.
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet*, 304(7872), 81-84.
- Grantham-McGregor, S., Cheung, Y. B., Cueto, S., Glewwe, P., Richter, L., Strupp, B., & Group, I. C. D. S. (2007). Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *The Lancet*, 369(9555), 60-70.
- Griesbach, G. S., Hovda, D. A., Molteni, R., & Gomez-Pinilla, F. (2002). Alterations in BDNF and synapsin I within the occipital cortex and hippocampus after mild traumatic brain injury in the developing rat: reflections of injury-induced neuroplasticity. *Journal of Neurotrauma*, 19(7), 803-814.
- Griesbach, G. S., Hovda, D. A., Molteni, R., Wu, A., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Voluntary exercise following traumatic brain injury: brain-derived neurotrophic factor upregulation and recovery of function. *Neuroscience*, 125(1), 129-139.
- Guégan, C., Ceballos-Picot, I., Chevalier, E., Nicole, A., Onténiente, B., & Sola, B. (1999). Reduction of ischemic damage in NGF-transgenic mice: correlation with enhancement of antioxidant enzyme activities. *Neurobiology of disease*, 6(3), 180-189.
- Hagemann, G., Redecker, C., Neumann-Haefelin, T., Freund, H. J., & Witte, O. W. (1998). Increased long-term potentiation in the surround of experimentally induced focal cortical infarction. *Annals of Neurology*, 44(2), 255-258.

- Hanten, G., Cook, L., Orsten, K., Chapman, S. B., Li, X., Wilde, E. A., . . . Levin, H. S. (2011). Effects of traumatic brain injury on a virtual reality social problem solving task and relations to cortical thickness in adolescence. *Neuropsychologia*, 49(3), 486-497.
- Hawley, C., Wilson, J., Hickson, C., Mills, S., Ekeocha, S., & Sakr, M. (2013). Epidemiology of paediatric minor head injury: Comparison of injury characteristics with Indices of Multiple Deprivation. *Injury*, 44(12), 1855-1861.
- Hawley, C. A., Ward, A. B., Long, J., Owen, D. W., & Magnay, A. R. (2003). Prevalence of traumatic brain injury amongst children admitted to hospital in one health district: a population-based study. *Injury*, 34(4), 256-260.
- Hayes, J. P., Bigler, E. D., & Verfaellie, M. (2016). Traumatic Brain Injury as a Disorder of Brain Connectivity. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(2), 120-137.
- Hilger, T., & Bağlaj, M. (2009). Late Sequelae of Minor Head Injury in Children—Is Routine Follow—Up Necessary? *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 18(2), 169-176.
- Hoffman, L. (2015). *Longitudinal analysis: Modeling within-person fluctuation and change*. New York: Routledge.
- Holm, L., Cassidy, J. D., Carroll, L. J., & Borg, J. (2005). Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 37(3), 137-141.
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 677-736.

- Huelke, D. F. (1998). *An overview of anatomical considerations of infants and children in the adult world of automobile safety design*. Communication présentée Association for the Advancement of Automotive Medicine.
- Ilie, G., Mann, R. E., Boak, A., Adlaf, E. M., Hamilton, H., Asbridge, M., . . . Cusimano, M. D. (2014). Suicidality, bullying and other conduct and mental health correlates of traumatic brain injury in adolescents. *PLOS One*, 9(4), e94936.
- Janusz, J. A., Kirkwood, M. W., Yeates, K. O., & Taylor, H. G. (2002). Social problem-solving skills in children with traumatic brain injury: long-term outcomes and prediction of social competence. *Child Neuropsychology*, 8(3), 179-194.
- Kaldoja, M. L., & Kolk, A. (2012). Social-emotional behaviour in infants and toddlers with mild traumatic brain injury. *Brain Injury*, 26(7-8), 1005-1013.
- Kang, H., & Schuman, E. M. (1995). Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science*, 267(5204), 1658-1662.
- Karver, C. L., Wade, S. L., Cassidy, A., Taylor, H. G., Stancin, T., Yeates, K. O., & Walz, N. C. (2012). Age at injury and long-term behavior problems after traumatic brain injury in young children. *Rehabilitation Psychology*, 57(3), 256-265.
- Katoh-Semba, R., Takeuchi, I. K., Semba, R., & Kato, K. (1997). Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *Journal of Neurochemistry*, 69(1), 34-42.
- Kaufman, Y., Tzischinsky, O., Epstein, R., Etzioni, A., Lavie, P., & Pillar, G. (2001). Long-term sleep disturbances in adolescents after minor head injury. *Pediatric Neurology*, 24(2), 129-134.

- Keck, C. S., Creaghead, N. A., Turkstra, L. S., Vaughn, L. M., & Kelchner, L. N. (2017). Pragmatic skills after childhood traumatic brain injury: Parents' perspectives. *Journal of Communication Disorders, 69*, 106-118.
- Keenan, H. T., Presson, A. P., Clark, A. E., Cox, C. S., & Ewing-Cobbs, L. (2018). Longitudinal Developmental Outcomes after Traumatic Brain Injury in Young Children: Are Infants More Vulnerable Than Toddlers? *Journal of Neurotrauma, 36*(2), 282-292.
- Keightley, M. L., Cote, P., Rumney, P., Hung, R., Carroll, L. J., Cancelliere, C., & Cassidy, J. D. (2014). Psychosocial consequences of mild traumatic brain injury in children: results of a systematic review by the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 95*(3 Suppl), S192-200.
- Kirkwood, M., Janusz, J., Yeates, K. O., Taylor, H. G., Wade, S. L., Stancin, T., & Drotar, D. (2000). Prevalence and correlates of depressive symptoms following traumatic brain injuries in children. *Child Neuropsychology, 6*(3), 195-208.
- Krueger, F., Pardini, M., Huey, E. D., Raymont, V., Solomon, J., Lipsky, R. H., . . . Grafman, J. (2011). The role of the Met66 brain-derived neurotrophic factor allele in the recovery of executive functioning after combat-related traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience, 31*(2), 598-606.
- Kurowski, Martin, L. J., & Wade, S. L. (2012). Genetics and outcomes after traumatic brain injury (TBI): what do we know about pediatric TBI? *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine, 5*(3), 217-231.
- Kurowski, Treble-Barna, A., Pilipenko, V., Wade, S. L., Yeates, K. O., Taylor, H. G., . . . Jegga, A. G. (2019). Genetic Influences on Behavioral Outcomes After Childhood TBI: A Novel Systems Biology-Informed Approach. *Frontiers in Genetics, 10*, 481.



- Laliberté Durish, C., Pereverseff, R. S., & Yeates, K. O. (2018). Depression and Depressive Symptoms in Pediatric Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 33(3), E18-E30.
- Lalonde, G., Bernier, A., Beaudoin, C., Gravel, J., & Beauchamp, M. H. (2018). Investigating social functioning after early mild TBI: the quality of parent-child interactions. *Journal of Neuropsychology*, 12(1), 1-22.
- Langberg, J. M., Epstein, J. N., Simon, J. O., Loren, R. E., Arnold, L. E., Hechtman, L., . . . Pelham, W. E. (2010). Parental agreement on ADHD symptom-specific and broadband externalizing ratings of child behavior. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 18(1), 41-50.
- Levin, H. S., & Hanten, G. (2005). Executive Functions After Traumatic Brain Injury in Children. *Pediatric Neurology*, 33(2), 79-93.
- Li, L., & Liu, J. (2013). The effect of pediatric traumatic brain injury on behavioral outcomes: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(1), 37-45.
- Lieh-Lai, M. W., Theodorou, A. A., Sarnaik, A. P., Meert, K. L., Moylan, P. M., & Canady, A. I. (1992). Limitations of the Glasgow Coma Scale in predicting outcome in children with traumatic brain injury. *Journal of Pediatrics*, 120(2, Part 1), 195-199.
- Little, L. (2002). Differences in stress and coping for mothers and fathers of children with Asperger's syndrome and nonverbal learning disorders. *Pediatric Nursing*, 28(6), 565-570.
- Liu, J., & Li, L. (2013). Parent-reported mild head injury history and behavioural performance in children at 6 years. *Brain Injury*, 27(11), 1263-1270.

- Lopez-Leon, S., Janssens, A. C., Gonzalez-Zuloeta Ladd, A. M., Del-Favero, J., Claes, S. J., Oostra, B. A., & van Duijn, C. M. (2008). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(8), 772-785.
- Luis, C. A., & Mittenberg, W. (2002). Mood and anxiety disorders following pediatric traumatic brain injury: a prospective study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(3), 270-279.
- MacKenzie, J. D., Siddiqi, F., Babb, J. S., Bagley, L. J., Mannon, L. J., Sinson, G. P., & Grossman, R. I. (2002). Brain atrophy in mild or moderate traumatic brain injury: a longitudinal quantitative analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 23(9), 1509-1515.
- Mahley, R. W. (1988). Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240(4852), 622-630.
- Mandalis, A., Kinsella, G., Ong, B., & Anderson, V. (2007). Working memory and new learning following pediatric traumatic brain injury. *Developmental Neuropsychology*, 32(2), 683-701.
- Mandelman, S. D., & Grigorenko, E. L. (2012). BDNF Val66Met and cognition: all, none, or some? A meta-analysis of the genetic association. *Genes, Brain and Behavior*, 11(2), 127-136.
- Max, J. E., Keatley, E., Wilde, E. A., Bigler, E. D., Schachar, R. J., Saunders, A. E., . . . Levin, H. S. (2012). Depression in children and adolescents in the first 6 months after traumatic brain injury. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 30(3), 239-245.

- Max, J. E., Koele, S. L., Lindgren, S. D., Robin, D. A., Smith, W. L., Sato, Y., & Arndt, S. (1998). Adaptive Functioning Following Traumatic Brain Injury and Orthopedic Injury: A Controlled Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 79, 893-899.
- Max, J. E., Koele, S. L., Smith Jr, W. L., Sato, Y., Lindgren, S. D., Robin, D. A., & Arndt, S. (1998). Psychiatric disorders in children and adolescents after severe traumatic brain injury: a controlled study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37(8), 832-840.
- Max, J. E., Lindgren, S. D., Robin, D. A., Smith Jr, W. L., Sato, Y., Mattheis, P. J., . . . Stierwalt, J. A. (1997). Traumatic brain injury in children and adolescents: psychiatric disorders in the second three months. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185(6), 394-401.
- Max, J. E., Roberts, M. A., Koele, S. L., Lindgren, S. D., Robin, D. A., Arndt, S., . . . Sato, Y. (1999). Cognitive outcome in children and adolescents following severe traumatic brain injury: influence of psychosocial, psychiatric, and injury-related variables. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(01), 58-68.
- McAllister, T., Tyler, A., Flashman, L., Rhodes, C., McDonald, B., Saykin, A., . . . Moore, J. (2011). Polymorphisms in the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Influence Memory and Processing Speed One Month after Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 29, 1111-1118.
- McDonald, B. C., Flashman, L. A., & Saykin, A. J. (2002). Executive dysfunction following traumatic brain injury: neural substrates and treatment strategies. *NeuroRehabilitation*, 17(4), 333-344.

- McKinlay, A., Grace, R., Horwood, J., Fergusson, D., & MacFarlane, M. (2009). Adolescent Psychiatric Symptoms Following Preschool Childhood Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 24, 221-227.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Horwood, L. J., Fergusson, D. M., & MacFarlane, M. R. (2010). Long-term behavioural outcomes of pre-school mild traumatic brain injury. *Child: Care, Health and Development*, 36(1), 22-30.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Horwood, L. J., Fergusson, D. M., Ridder, E. M., & MacFarlane, M. R. (2008). Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort. *Brain Injury*, 22(2), 175-181.
- McKinlay, A., Kyonka, E. G. E., Grace, R. C., Horwood, L. J., Fergusson, D. M., & MacFarlane, M. R. (2010). An investigation of the pre-injury risk factors associated with children who experience traumatic brain injury. *Injury Prevention*, 16(1), 31-35.
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I. (2010). Position statement: definition of traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(11), 1637-1640.
- Mirman, D. (2016). *Growth curve analysis and visualization using R*. CRC Press.
- Molendijk, M., Van Tol, M., Penninx, B., Van Der Wee, N., Aleman, A., Veltman, D., . . . Elzinga, B. (2012). BDNF val66met affects hippocampal volume and emotion-related hippocampal memory activity. *Translational Psychiatry*, 2(1), e74.
- Mustafa, A., & Al-Shboul, O. (2013). Pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurosciences*, 18(3), 222-234.
- Narayanan, V., Veeramuthu, V., Ahmad-Annuar, A., Ramli, N., Waran, V., Chinna, K., . . . Ganesan, D. (2016). Missense Mutation of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

- Alters Neurocognitive Performance in Patients with Mild Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study. *PLOS One*, 11(7), e0158838-e0158838.
- Noppens, R., & Brambrink, A. M. (2004). Traumatic brain injury in children--clinical implications. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 56(1-2), 113-125.
- Novack, T. A., Bush, B. A., Meythaler, J. M., & Canupp, K. (2001). Outcome after traumatic brain injury: pathway analysis of contributions from premorbid, injury severity, and recovery variables. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(3), 300-305.
- Patten, S. B., & Lauderdale, W. M. (1992). Delayed sleep phase disorder after traumatic brain injury. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 31(1), 100-102.
- Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., . . . Weinberger, D. R. (2004). The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *Journal of Neuroscience*, 24(45), 10099-10102.
- Ponsford, J., Draper, K., & Schonberger, M. (2008). Functional outcome 10 years after traumatic brain injury: Its relationship with demographic, injury severity, and cognitive and emotional status. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 233–242.
- Rackley, C., Allen, D. N., Fuhrman, L. J., & Mayfield, J. (2012). Generalizability of WISC-IV index and subtest score profiles in children with traumatic brain injury. *Child Neuropsychology*, 18(5), 512-519.

- Rex, C. S., Lauterborn, J. C., Lin, C.-Y., Kramár, E. A., Rogers, G. A., Gall, C. M., & Lynch, G. (2006). *Restoration of Long-Term Potentiation in Middle-Aged Hippocampus After Induction of Brain-Derived Neurotrophic Factor*.
- Rosema, S., Crowe, L., & Anderson, V. (2012). Social function in children and adolescents after traumatic brain injury: a systematic review 1989-2011. *Journal of Neurotrauma*, 29(7), 1277-1291.
- Rosema, S., Muscara, F., Anderson, V., Godfrey, C., Hearps, S., & Catroppa, C. (2015). The Trajectory of Long-Term Psychosocial Development 16 Years following Childhood Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 32(13), 976-983.
- Roux, P. P., & Barker, P. A. (2002). Neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor. *Progress in Neurobiology*, 67(3), 203-233.
- Rubiano, A. M., Carney, N., Chesnut, R., & Puyana, J. C. (2015). Global neurotrauma research challenges and opportunities. *Nature*, 527, S193.
- Rutland-Brown, W., Langlois, J. A., Thomas, K. E., & Xi, Y. L. (2006). Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 21(6), 544-548.
- Ryan, N. P., Anderson, V., Godfrey, C., Beauchamp, M. H., Coleman, L., Eren, S., . . . Catroppa, C. (2014). Predictors of very-long-term sociocognitive function after pediatric traumatic brain injury: evidence for the vulnerability of the immature "social brain". *Journal of Neurotrauma*, 31(7), 649-657.
- Ryan, N. P., Anderson, V., Godfrey, C., Eren, S., Rosema, S., Taylor, K., & Catroppa, C. (2013). Social communication mediates the relationship between emotion perception and

- externalizing behaviors in young adult survivors of pediatric traumatic brain injury (TBI). *International Journal of Developmental Neuroscience*, 31(8), 811-819.
- Ryan, N. P., Catroppa, C., Godfrey, C., Noble-Haeusslein, L. J., Shultz, S. R., O'Brien, T. J., . . . Semple, B. D. (2016). Social dysfunction after pediatric traumatic brain injury: A translational perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 64, 196-214.
- Schachar, R., Levin, H. S., Max, J. E., Purvis, K., & Chen, S. (2004). Attention deficit hyperactivity disorder symptoms and response inhibition after closed head injury in children: do preinjury behavior and injury severity predict outcome? *Developmental Neuropsychology*, 25(1-2), 179-198.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., & Iyo, M. (2004). Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *American Journal of Medical Genetics*, 126b(1), 122-123.
- Sinson, G., Perri, B. R., Trojanowski, J. Q., Flamm, E. S., & McIntosh, T. K. (1997). Improvement of cognitive deficits and decreased cholinergic neuronal cell loss and apoptotic cell death following neurotrophin infusion after experimental traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 86(3), 511-518.
- Snider, W. D. (1994). Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us. *Cell*, 77(5), 627-638.
- Tasker, R. C., Salmond, C. H., Westland, A. G., Pena, A., Gillard, J. H., Sahakian, B. J., & Pickard, J. D. (2005). Head circumference and brain and hippocampal volume after severe traumatic brain injury in childhood. *Pediatric Research*, 58(2), 302-308.

- Taylor, H. G., Dietrich, A., Nuss, K., Wright, M., Rusin, J., Bangert, B., . . . Yeates, K. O. (2010). Post-concussive symptoms in children with mild traumatic brain injury. *Neuropsychology, 24*(2), 148-159.
- Taylor, H. G., Swartwout, M. D., Yeates, K. O., Walz, N. C., Stancin, T., & Wade, S. L. (2008). Traumatic brain injury in young children: postacute effects on cognitive and school readiness skills. *Journal of the International Neuropsychological Society, 14*(5), 734-745.
- Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science, 270*(5236), 593-598.
- Thomason, M. E., Yoo, D. J., Glover, G. H., & Gotlib, I. H. (2009). BDNF genotype modulates resting functional connectivity in children. *Frontiers in Human Neuroscience, 3*, 55-55.
- Thompson, R., & Nelson, C. (2001). Developmental science and the media. Early brain development. *American Psychologist, 56*(1), 5-15.
- Tuerk, C., Lacombe-Barrios, J., Degeilh, F., Dehaes, M., El-Jalbout, R., Luu, T., . . . Beauchamp, M. (2019). *Who Will Make It Through? Predicting Non-Sedated MRI Success in Young Children with and without Traumatic Brain Injury*. Communication présentée International Brain Injury Association's 13th World Congress on Brain Injury.
- Umile, E. M., Sandel, M. E., Alavi, A., Terry, C. M., & Plotkin, R. C. (2002). Dynamic imaging in mild traumatic brain injury: support for the theory of medial temporal vulnerability. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 83*(11), 1506-1513.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., . . . Zhu, X. (2001). The Sequence of the Human Genome. *Science, 291*(5507), 1304.
- Verhagen, M., van der Meij, A., van Deurzen, P. A., Janzing, J. G., Arias-Vasquez, A., Buitelaar, J. K., & Franke, B. (2010). Meta-analysis of the BDNF Val66Met



- polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Molecular Psychiatry*, 15(3), 260-271.
- von dem Bussche, M., & Tuszynski, M. H. (2009). Growth Factors: Neuronal Atrophy. Dans L. R. Squire (dir.), *Encyclopedia of Neuroscience* (p. 987-992). Oxford: Academic Press.
- Vrijmoet-Wiersma, C. J., van Klink, J. M., Kolk, A. M., Koopman, H. M., Ball, L. M., & Egeler, R. M. (2008). Assessment of parental psychological stress in pediatric cancer: A review. *Journal of Pediatric Psychology*, 33(7), 694-706.
- Wang, Y.-J., Chen, K.-Y., Kuo, L.-N., Wang, W.-C., Hsu, Y.-W., Wong, H. S.-C., . . . Chang, W.-C. (2018). The association between BDNF Val66Met polymorphism and emotional symptoms after mild traumatic brain injury. *BMC medical genetics*, 19(1), 13-13.
- Wetherington, C. E., Hooper, S. R., Keenan, H. T., Nocera, M., & Runyan, D. (2010). Parent Ratings of Behavioral Functioning After Traumatic Brain Injury in Very Young Children. *Journal of Pediatric Psychology*, 35(6), 662-671.
- Wilde, E. A., McCauley, S. R., Hunter, J. V., Bigler, E. D., Chu, Z., Wang, Z. J., . . . Levin, H. S. (2008). Diffusion tensor imaging of acute mild traumatic brain injury in adolescents. *Neurology*, 70(12), 948.
- Woods, D. T., Catroppa, C., Barnett, P., & Anderson, V. A. (2011). Parental disciplinary practices following acquired brain injury in children. *Developmental Neurorehabilitation*, 14(5), 274-282.
- Yeates, K. O., Swift, E., Taylor, H. G., Wade, S. L., Drotar, D., Stancin, T., & Minich, N. (2004). Short-and long-term social outcomes following pediatric traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(3), 412-426.

- Yeates, K. O., Taylor, H. G., Walz, N. C., Stancin, T., & Wade, S. L. (2010). The family environment as a moderator of psychosocial outcomes following traumatic brain injury in young children. *Neuropsychology*, 24(3), 345-356.
- Yeh, C. H. (2002). Gender differences of parental distress in children with cancer. *Journal of Advanced Nursing*, 38(6), 598-606.
- Ylvisaker, M., & Feeney, T. (2007). Pediatric brain injury: social, behavioral, and communication disability. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 18(1), 133-144.
- Youngblut, J. M., Brooten, D., & Kuluz, J. (2005). Parents' reactions at 24-48 hrs after a preschool child's head injury. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6(5), 550-556.
- Zemek, R., Barrowman, N., Freedman, S. B., Gravel, J., Gagnon, I., McGahern, C., . . . Osmond, M. H. (2016). Clinical Risk Score for Persistent Postconcussion Symptoms Among Children With Acute Concussion in the ED. *Journal of the American Medical Association*, 315(10), 1014-1025.
- Zhou, W., Xu, D., Peng, X., Zhang, Q., Jia, J., & Crutcher, K. A. (2008). Meta-analysis of APOE 4 allele and outcome after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 25(4), 279-290.

# Annexe

## Sleep-Wake Disturbances and Fatigue after Pediatric Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Literature

Charlotte Gagner<sup>1-2</sup>, Catherine Landry-Roy<sup>2</sup>, France Laine<sup>3</sup> and Miriam H. Beauchamp<sup>1-2</sup>

1 Department of Psychology, University of Montreal, Quebec, Canada.

2 Ste-Justine Hospital Research Center, Montreal, Quebec, Canada.

3 Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal Research Center, Quebec, Canada.

Publication : Gagner, C., Landry-Roy, C., Lainé, F., & Beauchamp, M. H. (2015). Sleep-wake disturbances and fatigue after pediatric traumatic brain injury: a systematic review of the literature. *Journal of Neurotrauma*, 32(20), 1539-1552. doi: 10.1089/neu.2014.3753

## **Abstract**

Sleep-wake disturbances (SWD) after traumatic brain injury (TBI) are frequently reported and can persist several years post-injury. The adult literature covering this topic is exhaustive; numerous robust studies using objective measures of sleep and advanced methodologies support the presence of SWD post-TBI. Despite being the leading cause of morbidity in children and adolescents, however, relatively few studies exist investigating SWD and symptoms of fatigue after pediatric TBI. We undertook a systematic search of the literature in PsycINFO, MEDLINE, CINAHL, and Web of Science databases with the aim of documenting persistent fatigue and SWD after pediatric TBI. Terms and keywords pertaining to TBI, children/adolescents, and sleep/fatigue were used, and of the 461 articles initially identified, 24 studies met our inclusion criteria. According to the results of the literature search, SWD and fatigue are common after pediatric TBI. The methodologies used in the studies reported varied widely, however, and were mainly subjective (e.g., questionnaires and interviews with caregivers). Moreover, no study targeted preschool children despite the fact that there is evidence regarding the critical importance of sleep for appropriate cognitive development, especially in high-order cognitive functioning. In sum, the results of the studies analyzed were consistent with the presence of SWD and fatigue after pediatric TBI, but there is a lack of information concerning this relationship in younger children. The use of more objective measures, such as actigraphy, could bring better insight to the impact of TBI on the quality of children's sleep.

**Keywords:** childhood; fatigue; sleep; systematic review; traumatic brain injury

## Introduction

Traumatic brain injury (TBI) in children and adolescents is a significant cause of disability and mortality. Pediatric TBI can cause serious disruptions to cognitive (e.g., memory problems, attentional deficits), behavioral (e.g., aggressive behavior, conduct problems), social (e.g., lack of empathy, social isolation), and emotional functions (e.g., anxiety, irritability).<sup>1-9</sup> There is also increasing appreciation of the presence of sleep-wake disturbances (SWD) after pediatric TBI, with disturbed sleep reported as one of the most frequent post-injury symptoms, even after mild TBI.<sup>10</sup> Fatigue has also been described as a common and persistent symptom of pediatric TBI. It can accompany SWD or be observed as an isolated symptom.<sup>11</sup>

Both post-traumatic SWD and fatigue can compromise the rehabilitation process and return to activities.<sup>12</sup> They can also seriously impact performance in multiple cognitive, social, and functional domains. Given their detrimental effect on everyday functioning and on cognitive development, it is crucial to assess sleep and fatigue in young survivors of TBI.

SWD are defined as changes in nighttime sleep resulting in daytime impairments.<sup>13</sup> Post-traumatic SWD may manifest themselves in several ways during the post-injury recuperation and rehabilitation period. Studies in the adult population demonstrate that SWD are extremely prevalent in the acute post-injury phase<sup>14,15</sup> but can also persist for several years thereafter.<sup>16</sup> Serious conditions such as sleep-related breathing disorders, sleep-related movement disorders, and circadian rhythm sleep disorders have all been documented after adult TBI.<sup>7-9</sup> More common complaints include insomnia, hypersomnia, and excessive daytime sleepiness.<sup>17,18</sup>

The DSM-V defines insomnia as a difficulty initiating sleep, trouble maintaining sleep, or early-morning awakening with inability to return to sleep.<sup>19</sup> Conversely, hypersomnia is characterized by an increased amount of sleep. Hypersomnia and excessive daytime sleepiness

are often used interchangeably. Excessive daytime sleepiness, however, does not refer to an increased amount of sleep, but rather an increased propensity for daytime sleep and an inability to stay awake.<sup>20</sup>

Adults with TBI may also complain of an increased need to sleep, regardless of excessive daytime sleepiness. To account for these differences, Sommerauer and colleagues<sup>21</sup> introduced the term "post-traumatic pleiosomnia". Excessive daytime sleepiness and increased sleep need are especially common among adults who sustain TBI. It is also recognized that fatigue is burdensome to patients with TBI and may result in important functional limitation.<sup>22,23</sup> Fatigue, however, should not be confused with excessive daytime sleepiness.<sup>11</sup>

Fatigue can be defined in different ways, because it is essentially a subjective experience. It is a multidimensional construct, involving both mental and somatic components, and generally characterized by difficulty initiating voluntary activities and a sustained feeling of exhaustion and exertion, but it does not include signs of excessive sleepiness.<sup>24</sup> It has been documented as one of the most persistent symptoms of TBI and is present even after mild injuries.<sup>25</sup> Many studies suggest that fatigue symptoms impede the recovery process.<sup>26</sup> The etiology of post-TBI fatigue is complex and is likely to be related to numerous factors such as brain damage, endocrine disorders, medication use, pain, and psychological distress.<sup>26-28</sup>

SWD and fatigue in children who sustain TBI are not as well documented as in adults. This is a serious concern given that adequate sleep is of paramount importance for cognitive, behavioural, and socioemotional functioning during childhood and adolescence.<sup>29-31</sup> In healthy children, SWD have been associated with a range of difficulties. Disruption in the quality and duration of sleep can impact academic performance.<sup>32,33</sup> SWD in childhood have also been

related to both externalizing and internalizing behavior problems.<sup>34,35</sup> Other studies suggest that sleep problems may contribute to anxiety and depression in childhood and adolescence.<sup>36,37</sup>

Thus, it appears particularly critical to determine whether SWD and excessive fatigue are present after pediatric TBI, because children and adolescents who sustain brain injuries are already at risk for cognitive, behavioural, and socioemotional difficulties,<sup>2</sup> and these are likely to be exacerbated by poor quality sleep. In addition, TBI can have a negative impact on families more globally, because parents of children with sleep pathology experience increased stress levels.<sup>38</sup> These findings highlight the importance of investigating sleep quality in children who sustain TBI.

In sum, there is growing empirical support for SWD and fatigue after pediatric TBI, and such problems can influence the development and quality of life of children and their families. To gain a better understanding of the relationship between sleep and brain injury in children and adolescents, we undertook a systematic review of the literature covering persistent SWD and fatigue after pediatric TBI.

The main goal of this review was to investigate the presence of SWD and fatigue as persistent symptoms after pediatric TBI - that is, symptoms that last beyond the acute rehabilitation period. We expected that the literature would report SWD and fatigue as common symptoms in the chronic phase after pediatric TBI. A subgoal was to describe the various methodologies used to assess children's sleep and fatigue.

## **Methods**

### **Search strategy**

We performed a systematic search of the four following psychology and medicine databases: Medline (Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)), PsycINFO (Ovid), CINAHL (Plus with Full Text), and Web of Science (Core Collection). The search strategy was designed to combine three groups of key terms pertaining to TBI, the pediatric population, and sleep/fatigue issues. Appropriate truncations and possible misspellings were included.

The keywords for the search were : "(brain injur\* or head injur\* or concussion\* or TBI or head trauma or brain trauma) AND (sleep disorder\* or sleep\* problem\* or sleep\* disturbance\* or insomnia or sleep apnea or sleepwalk\* or hypersomnia or sleep deprivation or somnolence or narcolepsy or parasomnia\* or sleep wake or circadian rhythms or fatigue or tiredness) AND (child\* or pediatric or infant\* or toddler\* or preschooler\* or school child\* or youth or teenager\* or adolescen\* or school-age)". The fields of search were adapted for each database as follows:

- Ovid search (Medline and PsycINFO): Identifiers (ID), Heading Word (HW), Title (TI)
- CINAHL search: Word in Subject Heading (MW)
- Web of science search: topic

## **Eligibility criteria**

**Inclusion criteria.** All articles in which the main purpose of the study was to report SWD and/or fatigue as outcomes of pediatric TBI were retrieved according to the following criteria:



1. Articles that reported original data from pediatric TBI and SWD and/or fatigue as outcomes after a TBI
2. Accidental or intentional closed TBI
3. Participants aged between 0 and 18 years old at the time of the injury
4. Assessment of fatigue and/or sleep conducted with subjective (e.g., questionnaires) and/or objective (e.g., polysomnography or actigraphy) measures
5. Articles published before 2015 (the last search was conducted in January 2015).

**Exclusion criteria.** We rejected all articles that contained at least one of the following exclusion criteria:

1. Study population included only adults or included children or adolescents, but their results were not reported separately, precluding any possible conclusions specific to pediatric TBI
2. Penetrating head injury or information concerning type of TBI not specified
3. No direct measure of SWD or fatigue (e.g., review of the literature)
4. SWD and/or fatigue assessed exclusively during the acute post-injury phase (e.g., on-field symptoms after sport concussion)
5. SWD and/or fatigue reported during hospitalisation (e.g., sleep problems in the intensive care unit)
6. Conference proceedings, books, book chapters
7. References that did not provide complete information allowing retrieval of the document (e.g., missing journal name, volume, issue number and pages)
8. Articles in languages other than English or French.

## **Study selection**

In the first stage of screening, two reviewers (CG, FL) independently performed a preliminary screening of titles and abstracts to exclude any article that did not meet the inclusion and exclusion criteria. In the second stage of screening, all remaining articles were read in full for closer inspection. When the article met the selection criteria, it was added to the current systematic review. Disagreements about eligibility were resolved through consensus.

## **Data collection process**

Data for the final article selection were extracted by one reviewer into a structured database previously designed to ensure recollection of a maximum of pertinent information. The relevant information was classified under each of the following headings: title, authors, year, study design, sample size, TBI severity, age at injury or assessment, type of control group (when applicable), assessment of sleep and/or fatigue, time since TBI, main results related to SWD and/or fatigue, and limitations.

## **Risk of bias**

The quality of retained studies was independently assessed by two reviewers (CG, CL-R) based on a minor adaptation of the criteria proposed by Hayden and associates.<sup>39</sup> The following risks of bias were evaluated: study participation (e.g., there is adequate participation in the study by eligible individuals), study attrition (e.g., response rate is adequate), outcome measurement (e.g., the method and setting of measurement are the same for all study participants), confounding measurement and account (e.g., important potential confounders are accounted for in the study design), and analysis (e.g., there is no selective reporting of results). Presence of bias was judged either as "Yes," "Partly," "No," or "Unsure."

## Results

### Study selection

Details of the search results are presented in Figure 1. The initial search identified 461 articles based on the keywords and search criteria used in the four databases. A total of 130 articles were found in Ovid (Medline and PsycINFO), 72 in CINAHL, and 259 in Web of Science. After removal of 71 duplicates, 390 were screened to evaluate whether inclusion/exclusion criteria were met. After the first stage of screening (review of titles and abstracts), 294 articles were excluded. After the second stage of screening (full-text review), 72 were excluded, for a final total of 24 articles included in this systematic review. Of note, the majority of articles were rejected because they did not meet inclusion criteria 3 (pediatric population).

Table 1 summarizes the articles that were included for systematic review as a function of participant characteristics, assessment of sleep and/or fatigue, time since injury, main results related to SWD, and main results related to fatigue. Publication dates ranged from 1986 to 2014, and only seven articles were published in the last 5 years.<sup>40–46</sup>

### Study characteristics

Several studies evaluated fatigue and/or sleep as part of a wider range of symptoms (e.g., headaches, dizziness). For purposes of this review, however, only SWD and fatigue are reported here, even if they were not the primary outcome of the study.

Five articles consisted of case studies,<sup>47–51</sup> nine consisted of retrospective cohort studies,<sup>42,44,46,52–57</sup> and the remaining were prospective cohort studies.<sup>10,40,41,43,45,58–62</sup> Excluding case studies, total sample sizes ranged from 2146 to 419343 participants. Twelve articles of 24

included a control group, which was either composed of typically developing children (TDC),<sup>43,52,57</sup> children with orthopedic injuries (OI),<sup>40,45,53–56,58,62</sup> or siblings.<sup>44</sup> Twelve articles did not use any control groups and, therefore, it is not possible in these works to know whether the fatigue and SWD reported are specifically attributable to the brain injury (5 of these 12 articles were case studies<sup>47–51</sup>).

Timing of sleep and/or fatigue assessment ranged from 1 week<sup>62</sup> to 13 years<sup>46</sup> post-TBI. Two studies included a baseline assessment in the acute phase post-TBI,<sup>59,61</sup> but the results of these assessments were not considered in the current review because the aim was to document fatigue and SWD as persistent symptoms of TBI. Only four studies reported retrospective ratings of pre-injury sleep and/or fatigue.<sup>40,45,58,63</sup> Of note, Necajauskaite and coworkers<sup>55</sup> and Ponsford and colleagues<sup>62</sup> included more global pre-injury measures such as the presence of a health condition or neurological/psychiatric problems before the injury. It is unclear, however, whether they specifically assessed pre-injury sleep and/or fatigue and if so, results pertaining to those variables were not reported in the article.

TBI severity varied across the different articles. Twelve studies involved only children who had sustained mild TBI,<sup>43,48,52–57,59–62</sup> 1 involved children with mild to moderate TBI,<sup>41</sup> 3 involved only moderate to severe TBI,<sup>44,47,58</sup> 2 involved only severe TBI,<sup>49,51</sup> 5 involved all levels of severity,<sup>10,40,42,45,46</sup> and 1 case study<sup>50</sup> did not report TBI severity.

Of the 24 articles, 17 used only subjective measures of sleep and/or fatigue,<sup>10,40–43,45,46,51,54–62</sup> 4 only objective measures,<sup>47–50</sup> and 3 used a combination of both subjective and objective measures.<sup>44,52,53</sup>

All studies except two<sup>54,55</sup> reported either fatigue or SWD after TBI. The two studies reporting no difference between TBI and control groups were based on the same sample

population and written by the same author group. Moreover, one study<sup>58</sup> found that children who sustained a moderate TBI displayed a small decline in SWD from pre- to post-injury, whereas children who sustained a severe TBI displayed increased post-injury sleep problems. Articles comprising multiple time points for assessing SWD or fatigue generally showed a decrease in symptoms over time.

## **Risk of bias**

Table 2 describes the quality assessment performed according to the five potential risks of bias. Overall, seven studies<sup>45,50,54–57,60</sup> comprised at least one risk of potential bias. More precisely, one study<sup>50</sup> presented a potential risk of bias related to "study participation". It consisted of a case study, and key characteristics of the patient were unspecified (e.g., sociodemographic characteristics, pre-existing medical condition). Three studies<sup>54,55,60</sup> had shortcomings related to "study attrition".

Of note, the two studies that did not report any SWD after TBI included this type of methodological weakness. For example, in the study by Nacajauskaite and associates<sup>54</sup>, the response rate was relatively low (57% in the TBI group and 55% in the control group), and the authors did not specify the reasons for this low rate and did not provide detailed specifications on whether key characteristics differed between participants who accepted to participate and those who did not.

Finally, three studies<sup>45,56,57</sup> had potential risks of bias related to "outcome measurement". Pillar and coworkers,<sup>57</sup> for example, used a homemade questionnaire to assess the outcome variables of interest, and there appears to be no information provided on the validation or psychometric properties of this questionnaire. Moreover, the evaluation environment was not

the same for all study participants because the control group completed the questionnaire at school, but the TBI group did not.

## **Discussion**

This systematic review aimed to investigate the presence of persistent SWD and fatigue as outcomes of pediatric TBI and, as a subgoal, to address the methodologies used to assess these problems. Despite the variety of methods used to evaluate sleep throughout the studies reviewed, all 24 studies except two<sup>54,55</sup> reported either SWD or fatigue in children and adolescents who sustained TBI. Taken together, the results suggest that SWD and feelings of fatigue can persist several years post-injury, although these problems generally appear to diminish over the course of time.

### **Study outcomes**

Diverse types of SWD were reported in the literature reviewed; excessive daytime sleepiness, fragmentation of sleep (frequent nocturnal arousals), and longer sleep onset latency (difficulty falling asleep) were the most commonly reported manifestations of SWD after pediatric TBI. Rhythmic movement disorder and delayed sleep phase syndromes were also reported in case studies.<sup>49-51</sup> Unfortunately, the nature of sleep difficulties encountered by participants and patients with TBI was not always detailed, and this was particularly the case in studies that used subjective measures of sleep such as questionnaires and interviews. For example, some studies reported positive responses to questions such as "Did sleep disorders occur in your child shortly after the head trauma?"<sup>55</sup> but the nature of the sleep problems was not specified or described.<sup>10,45,54,55,60,61</sup>

Stores and Stores<sup>64</sup> highlight the importance of precisely defining the terms "sleep disturbances", "sleep problems", and "sleep disorders" to garner a more accurate picture of these manifestations and improve post-TBI care. They also suggest that when these distinctions are not made, inappropriate treatment is more likely because of inaccurate diagnosis. Moreover, it is particularly important to define the type of SWD afflicting children who have had a TBI because this provides potential information regarding the underlying causes of the problem in relation to brain damage.

As for symptoms related to fatigue, most studies did not elaborate on the nature or severity of these symptoms. It was obvious, however, that fatigue (also described as "tiredness") was one of the most frequently reported symptoms, along with other post-concussive symptoms such as headaches. The percentage of patients reporting fatigue problems as a persistent symptom post-TBI reached 74% in the study by Falk,<sup>41</sup> which assessed fatigue 3–5 weeks after the injury. In terms of symptom progression over time, results were heterogeneous because the majority of studies reported a decrease in symptoms over time, while results from Aaro Jonsson and colleagues<sup>46</sup> suggest that fatigue remains one of the most persistent symptoms of TBI even 13 years post-injury.

## **Study methodologies**

**Assessment of SWD and fatigue.** The majority of studies included in the current review exclusively used subjective measures of sleep and/or fatigue; 17 of 24 studies based their conclusion solely on indirect sources, including questionnaires completed by either the patient or the caregiver, sleep diaries, and/or interviews.<sup>10,45,58,59</sup> For fatigue assessment, authors relied on questionnaires that are designed to document a broader range of post-concussive symptoms,

such as the Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire.<sup>65</sup> In such studies, fatigue was therefore evaluated only as a one-dimensional construct.

Well-validated and more comprehensive multidimensional instruments do, however, exist to assess fatigue in the pediatric population. For example, the Pediatric Quality of Life Inventory Multidimensional Fatigue Scale<sup>66</sup> is an 18-item questionnaire comprising three subscales (general fatigue, sleep/rest fatigue, and cognitive fatigue), allowing for a more detailed qualitative understanding. It has been validated with clinical populations (e.g., pediatric obesity and type 1 diabetes) and shows good psychometric properties.

The questionnaires used to assess sleep were varied. Only one questionnaire was used in more than one study—namely, the Children's Sleep Habits Questionnaire.<sup>67</sup> The Child Behavior Checklist,<sup>68</sup> which includes a sleep subscale, and the Epworth Sleepiness Scale<sup>69</sup> are examples of other questionnaires that have been used. Questionnaires targeting a broader range of post-concussive symptoms (e.g., Rivermead Postconcussion Questionnaire<sup>65</sup>) were also used to screen for fatigue and/or SWD; however, the questions included are generally imprecise, making it difficult to determine what types of SWD are experienced.

As mentioned above, the use of objective methods was relatively rare. Polysomnography, which is considered the gold standard of sleep assessment methods, was only used in three studies of <sup>22,47,48,52</sup> Actigraphy was also relatively uncommon because it was used in only four studies.<sup>44,50,52,53</sup> An actigraph is similar to a wristwatch, but contains an accelerometer that records movement to determine sleep and wake episodes. Only one study, a case report, included physiological measures of endogenous circadian rhythms (e.g., melatonin level and body temperature).<sup>50</sup>



The primary reliance on subjective sleep measures is a serious concern given evidence from both adult and pediatric studies that there is a poor correlation between subjective reports and direct, objective measures of sleep.<sup>70,71</sup> Patients generally tend to underestimate their number of nocturnal awakenings and overestimate sleep latency in both self and third party reports.<sup>72,73</sup> Such discrepancies are compounded when parents are asked to estimate their child's sleep.

Werner and associates<sup>74</sup> argue that parents are not always aware of their child's sleep behaviors. For example, parents may not necessarily realize that their child has woken during the night, nor at what time the child woke in the morning. A study by Simard and coworkers<sup>71</sup> illustrates this point. When comparing sleep diaries completed by parents and actigraphy recording data, parents report longer sleep and shorter durations of wakefulness compared with actigraphy assessment, suggesting that parents tend to overestimate their children's sleep duration. Acebo and colleagues<sup>75</sup> suggests that the quantity and duration of children's nocturnal awakenings are higher when assessed with actigraphy than with maternal diary reports.

Methodological studies assessing the validity of subjective sleep assessment tools also support the concern that objective and subjective sleep data may be inconsistent. Chervin and Aldrich<sup>76</sup> found that the Epworth sleepiness scale,<sup>69</sup> a widely used questionnaire that assesses daytime sleepiness, was not significantly associated with the Multiple Sleep Latency Test,<sup>77</sup> an objective tool for measuring the same construct.

In the adult literature, objective sleep assessment methods, such as polysomnography, are more frequently used than in pediatric populations.<sup>78,79</sup> Questionnaires, interviews, and sleep diaries are also used but more as complementary tools than principal outcome measure. This is likely to be a function of the disadvantages of polysomnography recordings, which make

measurement in younger populations more challenging and less feasible. Subjective measures thus remain a primary source of information in populations and age groups who may be less compliant with more invasive measures and when specialized equipment is not accessible.

To undergo comprehensive polysomnography, subjects must generally come to a hospital or clinical setting for a full night of recording; the procedure can provoke anxiety, which can affect the quality of sleep, and the equipment (e.g., electrodes) can be uncomfortable and induce difficulty falling asleep and maintaining sleep. Indeed, Stores and coworkers<sup>80</sup> suggest that sleep quality and quantity is better when it is assessed in the home setting.

Home polysomnography (also known as unattended ambulatory polysomnography) has been used for this purpose in a few studies involving pediatric populations and appears to be a more suitable method for use with children than laboratory polysomnography.<sup>80-82</sup> Literature on the feasibility of this method remains sparse, however.

Actigraphy is a more feasible alternative for recording in the natural sleep environment and has been validated for use with preschool children, although it remains an indirect method for assessing sleep (via accelerometry).<sup>82,83</sup> It has been used with success in both typically developing children<sup>32,71</sup> and clinical pediatric populations.<sup>84,85</sup> Moreover, it is cost-effective and shows reasonable validity and reliability.<sup>83</sup>

**Pre-injury assessment of SWD and/or fatigue.** Few studies (4 of 24) included pre-injury measures of SWD or fatigue. This is a concern because it has been established that children who sustain TBI tend to display more behavioral problems before the accident and that these behavioral problems are actually a risk factor for TBI.<sup>86,87</sup> Thus, SWD and fatigue may be associated with this pre-existing risk factor and compounded by the TBI. Tham and associates<sup>45</sup> and Beebe and colleagues<sup>58</sup> report that pre-injury SWD were higher in the mild-moderate TBI

groups compared with an OI control group. Sumpter and coworkers<sup>44</sup> and Shay and colleagues<sup>40</sup> also reported retrospective ratings of SWD but did not specify whether the TBI and control groups were equivalent in terms of SWD and fatigue before the injury. Shay and associates<sup>40</sup>, however, used pre-injury sleep ratings as a covariate in the analysis, which is good statistical practice to control for pre-injury levels.

**Sample sizes and composition.** Sample sizes ranged considerably among the studies reviewed. Given that a few studies were case reports and others had a total sample size inferior to 100,<sup>46,52,59</sup> we remain conservative in the interpretation of the results. In spite of this, a substantial number of studies had larger sample sizes,<sup>10,43,45,60</sup> and results from studies with relatively small samples (N<100) align with those of larger studies. Taken together, these results provide more robust evidences that SWD and fatigue are common after pediatric TBI.

In addition, the present review highlights the diversity in sample composition among studies in pediatric TBI. Some authors focused on a single TBI severity group, whereas others looked at various levels of severity. When multiple severity levels are included in the TBI group, we suggest that results should be reported separately for each group, as in Beebe and colleagues<sup>58</sup> and Osorio and associates.<sup>42</sup> Unfortunately, in several studies, the results were collapsed across groups.<sup>10,41,42,44–46</sup> This impedes the interpretation of post-TBI outcomes, because the nature and severity of SWD and fatigue cannot be linked to the severity of the TBI. Nevertheless, most studies reported increased in SWD and/or fatigue regardless of TBI severity.

Lastly, TBI severity was not defined consistently across studies. For example, Ponsford and coworkers<sup>62</sup> defined mild TBI with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 13 to 15, whereas Blinman and associates<sup>59</sup> defined it based on a GCS of 14 or 15.

**Control groups.** Several studies did not use a control group despite knowledge that sleep problems may occur after other type of injuries, including OI.<sup>52</sup> For example, Tham and coworkers<sup>45</sup> reported that both TBI and OI groups displayed increased sleep disturbances after the injury. Numerous factors may explain the presence of increased sleep problems after OI, such as the stress induced by the accident or pain causing increased nighttime waking. Consequently, the inclusion of a control group seems imperative to determine whether sleep problems are specific to brain insult.

**Age of TBI populations and development.** In addition to an underutilization of objective measures in the study of post-TBI pediatric SWD and the low frequency of control group inclusion, the present review highlights a lack of research on younger children, toddlers and preschoolers. Only one article retained for review specifically targeted preschoolers.<sup>40</sup> A few studies included younger children,<sup>10,41,45,60,61</sup> although they were combined with older children and adolescents through to 18 years and the exact proportion of younger children is unknown, preventing any conclusions specific to younger children.

It is clear that among the 24 articles included in this review, this age group is largely underrepresented despite the relative overrepresentation of children under the age of 5 in epidemiological studies of pediatric TBI. Recent epidemiological data indicate that the risk of mild TBI is extremely high in children under 5 years of age,<sup>88</sup> with birth cohort data indicating that children between 0 and 5 years constitute a high-risk group with a yearly TBI rate of 1.85 per 100 children (compared with rates of <1.17 in other pediatric age groups).<sup>88</sup> Consistent with this peak, chart reviews of emergency department (ED) presentations and registries indicate that children under age 5 have the highest attendance rates for suspected brain injury, mostly because falls from heights and being dropped.<sup>89–92</sup>

This underrepresentation is all the more critical considering young children undergo major maturational changes in cognitive, affective, and social domains during this period and that sleep is critical to these developmental processes. A growing number of studies targeting typically developing children report that insufficient or poor-quality sleep at a young age is associated with poorer cognitive performance, increased behavioral problems, and social difficulties.<sup>29,34,93–95</sup> There is a considerable and nonnegligible gap in the TBI-sleep literature in this regard. Pediatric TBI increases the risk of SWD, while also disrupting cognitive, behavioral, and social functions. Because SWD in young children are known to compromise the development of these functions, suffering a TBI during childhood presents a double hazard, which may multiply the deleterious consequences of early brain injury.

Among cognitive domains, higher-order processes such as executive functioning appear to be particularly associated with sleep.<sup>96,97</sup> The strong link between sleep and executive functioning is believed to be because the prefrontal cortex is one of the brain areas that benefits the most from sleep.<sup>98</sup> Consequently, higher-order cognitive functions, which are dependent on proper functioning of the prefrontal cortex, are particularly affected by SWD. In parallel, it is known that the frontal lobes are among the brain areas that are the most vulnerable to TBI.<sup>99</sup> Children who sustain frontal tissue damage may therefore experience cognitive dysfunction either as a result of injury location or TBI-related SWD, or a combination of the two.

A prospective association between sleep in infancy and later higher-order cognitive functioning was demonstrated by Bernier and colleagues in 2010.<sup>29</sup> Their study revealed that a higher ratio of nighttime sleep at age 1 was related to better subsequent executive functioning. In 2013, Bernier and associates<sup>93</sup> further demonstrated this point in which children showing more consolidated sleep as infants performed better on abstract reasoning, concept formation,

and problem-solving tasks 3 years later. To summarize, there is evidence that sleep quality at a young age can impact the development of high-order cognitive processes. In parallel, it is known that TBI sustained in childhood can also impair executive functioning.<sup>100–102</sup> Therefore, these problems may be exacerbated by SWD subsequent to TBI. Further studies are needed to more precisely evaluate the impact of TBI on sleep, with the aim of reducing later cognitive dysfunctions.

In sum, there is a modest but consensual body of empirical evidence highlighting the high prevalence of SWD and fatigue after pediatric TBI. Methodologies used, however, are mainly subjective, and these types of assessment methods yield sleep estimates that may significantly differ from objective data. Moreover, there is a lack of sleep literature targeting younger children with TBI, despite substantial evidence that SWD may compromise early cognitive, behavioral, and social development.

Even if clinicians are increasingly aware of the impact of SWD on post-TBI clinical prognosis, this aspect of patient care is often inadequately considered. Future studies should seek to understand the pathophysiological mechanisms that may underlie post-TBI SWD to provide more appropriate care, target interventions, and limit the functional impact of childhood TBI.

## **Limitations**

This systematic review of the literature has some limitations that must be taken into consideration when interpreting the results. First, some limitations in the conclusions that are possible are inherent to the methodologies used in the studies reviewed. As mentioned above, few studies included a control group, pre-injury measures, and objective measures of SWD and/or fatigue. Moreover, several studies did not separate the results regarding TBI severity, and

the nature of SWD encountered in patients with TBI was not always detailed. As highlighted in our quality assessment, some studies had potential risks of bias related to study participation, study attrition, and outcome measurement.

This work also has some limitations related specifically to the review methodology used. For example, we did not explore the grey literature; therefore, studies that were not formally published, even though they documented SWD and/or fatigue in conference presentations or posters, were not considered in this review. Moreover, we limited our search criteria to French and English and to four databases. It is possible that some articles that would have corresponded to our inclusion/exclusion criteria were not retrieved. Despite these limitations, because there is a strong agreement across the studies we retained, it is unlikely that the conclusions drawn would be significantly different if these limitations were countered.

## **Conclusion**

The current systematic review focused on documenting the putative presence of persistent SWD and fatigue after pediatric TBI. Empirical data support a general picture illustrating the prevalence of inadequate sleep among children and adolescents who sustain TBI, regardless of the severity of the injury. Moreover, fatigue symptoms were often described as one of the most frequently reported post-concussive symptoms. Few studies, however, have focused on the very youngest age group of children, who are particularly at risk for TBI. Sleep assessment methods are mainly subjective, which can lead to several biases. More longitudinal and experimental studies are recommended to gain better insight into this issue. Moreover, it is known that children who sustain brain injury are at high risk for cognitive deficits, especially high-order cognitive processes, and that SWD exacerbate such problems. It appears of

paramount importance to better address and document sleep difficulties in the management of pediatric TBI.



## References

1. Anderson V., and Catroppa C. (2007). Memory outcome at 5 years post-childhood traumatic brain injury. *Brain Inj.* 21, 1399–1409.
2. Li L., and Liu J. (2013). The effect of pediatric traumatic brain injury on behavioral outcomes: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 55, 37–45.
3. Yeates K.O., Taylor H.G., Rusin J., Bangert B., Dietrich A., Nuss K., Wright M., Nagin D.S., and Jones B.L. (2009). Longitudinal trajectories of postconcussive symptoms in children with mild traumatic brain injuries and their relationship to acute clinical status. *Pediatrics* 123, 735–743.
4. Beauchamp M.H., Dooley J.J., and Anderson V. (2010). Adult outcomes of pediatric traumatic brain injury. In Donders J. & Hunter S. (Eds.), *Principle and Practice of Lifespan Developmental Neuropsychology*. Cambridge: Cambridge University Press.
5. Andrews T.K., Rose F.D., and Johnson D.A. (1998). Social and behavioural effects of traumatic brain injury in children. *Brain Inj.* 12, 133–138.
6. Beauchamp M.H., and Anderson V. (2010). SOCIAL: an integrative framework for the development of social skills. *Psychol. Bull.* 136, 39–64.
7. Ayalon L., Borodkin K., Dishon L., Kanety H., and Dagan Y. (2007). Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology* 68, 1136–1140.
8. Verma A., Anand V., and Verma N.P. (2007). Sleep disorders in chronic traumatic brain injury. *J. Clin. Sleep Med.* 3, 357–362.

9. Castriotta R.J., Wilde M.C., Lai J.M., Atanasov S., Masel B.E., and Kuna S.T. (2007). Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. *J. Clin. Sleep Med.* 3, 349–356.
10. Hooper S.R., Alexander J., Moore D., Sasser H.C., Laurent S., King J., Bartel S., and Callahan B. (2004). Caregiver reports of common symptoms in children following a traumatic brain injury. *Neurorehabilitation* 19, 175–189.
11. Limond J., Dorris L., and McMillan T.M. (2009). Quality of life in children with acquired brain injury: parent perspectives 1–5 years after injury. *Brain Inj.* 23, 617–622.
12. Ouellet M.C., and Morin C.M. (2006). Fatigue following traumatic brain injury: Frequency, characteristics, and associated factors. *Rehabil. Psychol.* 51, 140–149.
13. Page M.S., Berger A.M., and Johnson L.B. (2006). Putting evidence into practice: Evidence-based interventions for sleep-wake disturbances. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 10, 753–767.
14. Haboubi N.H., Long J., Koshy M., and Ward A.B. (2001). Short-term sequelae of minor head injury (6 years experience of minor head injury clinic). *Disabil. Rehabil.* 23, 635–638.
15. Rao V., Spiro J., Vaishnavi S., Rastogi P., Mielke M., Noll K., Cornwell E., Schretlen D., and Makley M. (2008). Prevalence and types of sleep disturbances acutely after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 22, 381–386.
16. Kempf J., Werth E., Kaiser P.R., Bassetti C.L., and Baumann C.R. (2010). Sleep-wake disturbances 3 years after traumatic brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 1402–1405.

17. Rao V., and Rollings P. (2002). Sleep disturbances following traumatic brain injury. *Curr. Treat. Options Neurol.* 4, 77–87.
18. Ouellet M., Beaulieu-Bonneau S., and Morin C.M. (2006). Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors. *J. Head Trauma Rehabil.* 21, 199–212.
19. American Psychiatric Association (2013). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. American Psychiatric Association: Arlington, VA.
20. Overeem S., and Reading P. (2010). *Sleep Disorders in Neurology: A Practical Approach*. Wiley-Blackwell: West Sussex.
21. Sommerauer M., Valko P.O., Werth E., and Baumann C.R. (2013). Excessive sleep need following traumatic brain injury: a case-control study of 36 patients. *J. Sleep Res.* 22, 634–639.
22. Cantor J.B., Ashman T., Gordon W., Ginsberg A., Engmann C., Egan M., Spielman L., Dijkers M., and Flanagan S. (2008). Fatigue after traumatic brain injury and its impact on participation and quality of life. *J. Head Trauma Rehabil.* 23, 41–51.
23. Sigurdardottir S., Andelic N., Roe C., and Schanke A.K. (2009). Cognitive recovery and predictors of functional outcome 1 year after traumatic brain injury. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15, 740–750.
24. Chaudhuri A., and Behan P.O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 363, 978–988.

25. Ponsford J.L., and Sinclair K.L. (2014). Sleep and fatigue following traumatic brain injury. *Psychiatr. Clin. North Am.* 37, 77–89.
26. Belmont A., Agar N., Hugeron C., Gallais B., and Azouvi P. (2006). Fatigue and traumatic brain injury. (Emg, Fre) *Ann. Readapt. Med. Phys.* 49,283–288.
27. Mollayeva T., Kendzerska T., Mollayeva S., Shapiro C.M., Colantonio A., and Cassidy J.D. (2013). Fatigue in adults with traumatic brain injury: predictors and consequences. A systematic review of longitudinal study protocols. *Syst. Rev.* 2, 57.
28. Zgaljardic D.J., Durham W.J., Mossberg K.A., Foreman J., Joshipura K., Masel B.E., Urban R., and Sheffield-Moore M. (2014). Neuropsychological and physiological correlates of fatigue following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 28, 389–397.
29. Bernier A., Carlson S.M., Bordeleau S., and Carrier J. (2010). Relations between physiological and cognitive regulatory systems: infant sleep regulation and subsequent executive functioning. *Child Dev.* 81, 1739–1752.
30. Vaughn B.E., Elmore-Staton L., Shin N. and El-Sheikh M. (2015). Sleep as a support for social competence, peer relations, and cognitive functioning in preschool children. *Behav. Sleep Med.* 13, 92–106.
31. Raikkonen K., Matthews K.A., Pesonen A.K., Pyhala R., Paavonen E.J., Feldt K., Jones A., Phillips D.I., Seckl J.R., Heinonen K., Lahti J., Komsu N., Jarvenpaa A.L., Eriksson J.G., Strandberg T.E., and Kajantie E. (2010). Poor sleep and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical and sympatho-adrenal-medullary system activity in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 2254–2261.

32. El-Sheikh M., Buckhalt J.A., Mark Cummings E., and Keller P. (2007). Sleep disruptions and emotional insecurity are pathways of risk for children. *J. Child Psychol. Psychiatry* 48, 88–96.
33. Dewald J.F., Meijer A.M., Oort F.J., Kerkhof G.A., and Bogels S.M. (2010). The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: a meta-analytic review. *Sleep Med. Rev.* 14, 179–189.
34. Astill R.G., Van der Heijden K.B., Van Ijzendoorn M.H., and Van Someren E.J. (2012). Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed. *Psychol. Bull.* 138, 1109–1138.
35. Lavigne J.V., Arend R., Rosenbaum D., Smith A., Weissbluth M., Binns H.J., and Christoffel K.K. (1999). Sleep and behavior problems among preschoolers. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 20, 164–169.
36. Shanahan L., Copeland W.E., Angold A., Bondy C.L., and Costello E.J. (2014). Sleep problems predict and are predicted by generalized anxiety/depression and oppositional defiant disorder. *J. Am. Acad Child Adolesc. Psychiatry* 53, 550–558.
37. Chorney D.B., Detweiler M.F., Morris T.L., and Kuhn B.R. (2008). The interplay of sleep disturbance, anxiety, and depression in children. *J. Pediatr. Psychol.* 33, 339–348.
38. Moore K.M., Gordon J.E., and McLean L.A. (2011). Child sleep problems and parental depression: testing a risk and resistance model. *J. Child Fam. Stud.* 21, 982–991.
39. Hayden J.A., Côté P., and Bombardier C. (2006). Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann. Intern. Med.* 144, 427–437.

40. Shay N., Yeates K.O., Walz N.C., Stancin T., Taylor H.G., Beebe D.W., Caldwell C.T., Krivitzky L., Cassedy A., and Wade S.L. (2014). Sleep problems and their relationship to cognitive and behavioral outcomes in young children with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 31, 1305–1312.
41. Falk A.C. (2013). A nurse-led paediatric head injury follow-up service. *Scand. J. Caring Sci.* 27, 51–56.
42. Osorio M.B., Kurowski B.G., Beebe D., Taylor H.G., Brown T.M., Kirkwood M.W., and Wade S.L. (2013). Association of daytime somnolence with executive functioning in the first 6 months after adolescent traumatic brain injury. *PM R* 5, 554–562.
43. Schneider K.J., Emery C.A., Kang J.A., Schneider G.M., and Meeuwisse W.H. (2010). Examining Sport Concussion Assessment Tool ratings for male and female youth hockey players with and without a history of concussion. *Br. J. Sports Med.* 44, 1112–1117.
44. Sumpter R.E., Dorris L., Kelly T., and McMillan T.M. (2013). Pediatric sleep difficulties after moderate-severe traumatic brain injury. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 19, 829834.
45. Tham S.W., Palermo T.M., Vavilala M.S., Wang J., Jaffe K.M., Koepsell T.D., Dorsch A., Temkin N., Durbin D. and Rivara F.P. (2012). The longitudinal course, risk factors, and impact of sleep disturbances in children with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 29, 154–161.
46. Aaro Jonsson C.C., Emanuelson I.M., and Charlotte Smedler A. (2014). Variability in quality of life 13 years after traumatic brain injury in childhood. *Int. J. Rehabil. Res.* 37, 317–322.

47. Busek P., and Faber J. (2000). The influence of traumatic brain lesion on sleep architecture. *Sb. Lek.* 101, 233–239.
48. Dhondt K., Verhelst H., Pevernagie D., Slap F., and Van Coster R. (2009). Childhood narcolepsy with partial facial cataplexy: A diagnostic dilemma. *Sleep Med.* 10, 797–798.
49. Drake M.E.Jr. (1986). Jactatio nocturna after head injury. *Neurology* 36, 867–868.
50. Nagtegaal J.E., Kerkhof G.A., Smits M.G., Swart A.C., and van der Meer Y.G. (1997). Traumatic brain injury-associated delayed sleep phase syndrome. *Funct. Neurol.* 12, 345–348.
51. Patten S.B., and Lauderdale W.M. (1992). Delayed sleep phase disorder after traumatic brain injury. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 31, 100–102.
52. Kaufman Y., Tzischinsky O., Epstein R., Etzioni A., Lavie P., and Pillar G. (2001). Long-term sleep disturbances in adolescents after minor head injury. *Pediatr. Neurol.* 24, 129–134.
53. Milroy G., Dorris L., and McMillan T.M. (2008). Sleep disturbances following mild traumatic brain injury in childhood. *J. Pediatr. Psychol.* 33, 242–247.
54. Nacajauskaite O., Endziniene M., Jureniene K., and Schrader H. (2006). The validity of post-concussion syndrome in children: A controlled historical cohort study. *Brain Dev.* 28, 507–514.
55. Nacajauskaite O., Endziniene M., and Jureniene K. (2005). The prevalence, course and clinical features of post-concussion syndrome in children. (Eng Lith) *Medicina (Kaunas)* 41, 457–464.

56. Overweg-Plandsoen W.C.G., Kodde A., van Straaten M., van der Linden E.A., Neyens L.G., Aldenkamp A.P., and Vermeulen M. (1999). Mild closed head injury in children compared to traumatic fractured bone; neurobehavioural sequelae in daily life 2 years after the accident. *Eur. J. Pediatr.* 158, 249–252.
57. Pillar G., Averbouch E., Katz N., Peled N., Kaufman Y., and Shahar E. (2003). Prevalence and risk of sleep disturbances in adolescents after minor head injury. *Pediatr. Neurol.* 29, 131–135.
58. Beebe D.W., Krivitzky L., Wells C.T., Wade S.L., Taylor H.G., and Yeates K.O. (2007). Brief report: parental report of sleep behaviors following moderate or severe pediatric traumatic brain injury. *J. Pediatr. Psychol.* 32, 845–850.
59. Blinman T.A., Houseknecht E., Snyder C., Wiebe D.J., and Nance M.L. (2009). Postconcussive symptoms in hospitalized pediatric patients after mild traumatic brain injury. *J. Pediatr. Surg.* 44, 1223–1228.
60. Hilger T., and Baglaj M. (2009). Late sequelae of minor head injury in children—is routine follow-up necessary? *Adv. Clin Exp. Med.* 18, 169–176.
61. Korinthenberg R., Schreck J., Weser J., and Lehmkuhl G. (2004). Post-traumatic syndrome after minor head injury cannot be predicted by neurological investigations. *Brain Dev.* 26, 113–117.
62. Ponsford J., Willmott C., Rothwell A., Cameron P., Ayton G., Nelms R., Curran C., and Ng K.T. (1999). Cognitive and behavioral outcome following mild traumatic head injury in children. *J. Head Trauma Rehabil.* 14, 360–372.



63. Sumpter R.E., Dorris L., Kelly T., and McMillan T.M. (2014). Sleep difficulties after paediatric traumatic brain injury. *Dev. Med. Child Neurol.* 56, 194.
64. Stores G., and Stores R. (2013). Sleep disorders in children with traumatic brain injury: a case of serious neglect. *Dev. Med. Child Neurol.* 55, 797–805.
65. King N.S., Crawford S., Wenden F.J., Moss N.E., and Wade D.T. (1995). The Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire: a measure of symptoms commonly experienced after head injury and its reliability. *J. Neurol.* 242, 587–592.
66. Varni J.W., Burwinkle T.M., and Szer I.S. (2004). The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. *J Rheumatol.* 31, 2494–2500.
67. Owens J.A., Spirito A., and McGuinn M. (2000). The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep* 23, 1043–1052.
68. Achenbach T.M., and Edelbrock C. (1991). *Child Behavior Checklist*. University of Vermont: Burlington, VT.
69. Johns M.W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545.
70. Zhang L., and Zhao Z.X. (2007). Objective and subjective measures for sleep disorders. *Neurosci. Bull.* 23, 236–240.

71. Simard V., Bernier A., Bélanger M.È., and Carrier J. (2013). Infant attachment and toddlers' sleep assessed by maternal reports and actigraphy: different measurement methods yield different relations. *J. Pediatr. Psychol.* 38, 473–483.
72. Tremaine R.B., Dorrian J., and Blunden S. (2010). Subjective and objective sleep in children and adolescents: measurement, age, and gender differences. *Sleep Biol. Rhythms* 8, 229–238.
73. Baker F.C., Maloney S., and Driver H.S. (1999). A comparison of subjective estimates of sleep with objective polysomnographic data in healthy men and women. *J. Psychosom. Res.* 47, 335–341.
74. Werner H., Molinari L., Guyer C., and Jenni O.G. (2008). Agreement rates between actigraphy, diary, and questionnaire for children's sleep patterns. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 162, 350–358.
75. Acebo C., Sadeh A., Seifer R., Tzischinsky O., Hafer A., and Carskadon M.A. (2005). Sleep/wake patterns derived from activity monitoring and maternal report for healthy 1- to 5-year-old children. *Sleep* 28, 1568–1577.
76. Chervin R.D., and Aldrich M.S. (1999). The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology* 52, 125–131.
77. Carskadon M.A., Dement W.C., Mitler M.M., Roth T., Westbrook P.R., and Keenan S. (1986). Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9, 519–524.
78. Castriotta R.J., and Lai J.M. (2001). Sleep disorders associated with traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 82, 1403–1406.

79. Shekleton J.A., Parcell D.L., Redman J.R., Phipps-Nelson J., Ponsford J.L., and Rajaratnam S.M. (2010). Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology* 74, 1732–1738.
80. Stores G., Crawford C., Selman J., and Wiggs L. (1998). Home polysomnography norms for children. *Technol. Health Care* 6, 231–236.
81. Brockmann P.E., Perez J.L., and Moya A. (2013). Feasibility of unattended home polysomnography in children with sleep-disordered breathing. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 77, 1960–1964.
82. Belanger M.E., Bernier A., Paquet J., Simard V., and Carrier J. (2013). Validating actigraphy as a measure of sleep for preschool children. *J. Clin. Sleep Med.* 9, 701–706.
83. Sadeh A. (2011). The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med. Rev.* 15, 259–267.
84. Corkum P., Tannock R., Moldofsky H., Hogg-Johnson S., and Humphries T. (2001). Actigraphy and parental ratings of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Sleep* 24, 303–312.
85. Wiggs L., and Stores G. (2004). Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: insights using parent report and actigraphy. *Dev. Med. Child Neurol.* 46, 372–380.
86. Gerring J.P., Brady K.D., Chen A., Vasa R., Grados M., Bandeen-Roche K.J., Bryan R.N., and Denckla M.B. (1998). Premorbid prevalence of ADHD and development of secondary ADHD after closed head injury. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 37, 647–654.

87. McKinlay A., Kyonka E.G., Grace R.C., Horwood L.J., Fergusson D.M., and MacFarlane M.R. (2010). An investigation of the pre-injury risk factors associated with children who experience traumatic brain injury. *Inj. Prev.* 16, 31–35.
88. McKinlay A., Grace R.C., Horwood L.J., Fergusson D.M., Ridder E.M., and MacFarlane M.R. (2008). Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort. *Brain Inj.* 22, 175–181.
89. Rutland-Brown W., Langlois J.A., Thomas K.E., and Xi Y.L. (2006). Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J. Head Trauma Rehabil.* 21, 544–548.
90. Crowe L.M., Anderson V., Catroppa C., and Babl F.E. (2010). Head injuries related to sports and recreation activities in school-age children and adolescents: data from a referral centre in Victoria, Australia. *Emerg. Med. Australas.* 22, 56–61.
91. Hawley C.A., Ward A.B., Long J., Owen D.W., and Magnay A.R. (2003). Prevalence of traumatic brain injury amongst children admitted to hospital in one health district: a population-based study. *Injury* 34, 256–260.
92. Crowe L., Babl F., Anderson V., and Catroppa C. (2009). The epidemiology of paediatric head injuries: data from a referral centre in Victoria, Australia. *J. Paediatr. Child Health* 45, 346–350.
93. Bernier A., Beauchamp M.H., Bouvette-Turcot A.-A., Carlson S.M., and Carrier J. (2013). Sleep and cognition in preschool years: specific links to executive functioning. *Child Dev.* 84, 1542–1553.
94. Randazzo A.C., Muehlbach M.J., Schweitzer P.K., and Walsh J.K. (1998). Cognitive function following acute sleep restriction in children ages 10–14. *Sleep* 21, 861–868.

95. Beebe D.W. (2011). Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* 58, 649–665.
96. Anderson B., Storfer-Isser A., Taylor H.G., Rosen C.L., and Redline S. (2009). Associations of executive function with sleepiness and sleep duration in adolescents. *Pediatrics* 123, e701–e707.
97. Sadeh A., Gruber R., and Raviv A. (2002). Sleep, neurobehavioral functioning, and behavior problems in school-age children. *Child Dev.* 73, 405–417.
98. Horne J.A. (1993). Human sleep, sleep loss and behaviour. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 162, 413–419.
99. McAllister T.W. (2011). Neurobiological consequences of traumatic brain injury. *Dialogues Clin. Neurosci.* 13, 287–300.
100. Levin H.S., and Hanten G. (2005). Executive functions after traumatic brain injury in children. *Pediatr. Neurol.* 33, 79–93.
101. Sesma H.W., Slomine B.S., Ding R., and McCarthy M.L. (2008). Executive functioning in the first year after pediatric traumatic brain injury. *Pediatrics* 121, e1686–e1695.
102. Ganesalingam K., Yeates K.O., Taylor H.G., Walz N.C., Stancin T., and Wade S. (2011). Executive functions and social competence in young children 6 months following traumatic brain injury. *Neuropsychology* 25, 466–476.

Table 1. Details of the 24 articles retained for systematic review.

| Author, year         | TBI group characteristics (age range at injury in years) | Control group characteristics (age range at injury in years) | Assessment of sleep and/or fatigue  | Time since injury                                       | Main results related to SWD   | Main results related to fatigue  |
|----------------------|--|--|---|---|---|--|
| Beebe et al., 2007   | N=56 moderate TBI (6-12)<br>N=53 severe TBI (6-12)       | N=80 OI (6-12)   | Subjective (Child Behavior Checklist sleep subscale completed by parents) | 6, 12 and 48 months                                     | The moderate TBI and OI injury groups displayed a small decline in sleep problems from pre- to post-injury whereas children with severe TBI displayed increased post-injury sleep problems.   | N/A  |
| Blinman et al., 2009 | N=63 mild TBI (11-17)                                    | N/A  | Subjective (questionnaire from imPACT program completed by patient)       | Baseline and follow-up 2-3 weeks after injury           | At 2-3 weeks after TBI, 38.1% still reported trouble falling asleep, 33.3% sleeping more than usual, 22.2% sleeping less than usual and 27% drowsiness. Overall symptoms improved significantly between enrolment and follow-up.  | At 2-3 weeks after TBI, 30.2% still reported fatigue compared to 67.2% at the initial visit. |
| Busek & Faber, 2000  | N=2 moderate TBI (14 and 16)<br>N=1 severe TBI (15)      | N/A  | Objective (daytime EEG and PSG)   | 6 to 8 months for the PSG and not mentioned for the EEG | REM sleep is the most sensitive to traumatic damage in the brain. Elevated percentage of wakefulness, prolonged sleep latency and fragmentation of sleep by many arousal reactions is very common, mostly in patients after severe brain injury.  | N/A  |
| Dhondt et al., 2009  | N=1 mild TBI (5)   | N/A  | Objective (overnight video-EEG and PSG)                                   | 2 months  | The patient presented with excessive daytime sleepiness. An overnight video-EEG showed a fragmented sleep with confusional arousals, night terrors and many limb movements. Nocturnal PSG yielded a sleep latency of 4.8 min, no sleep-onset REM and an increased awakening-index (27.4/h). | N/A  |

|                             |                                   |     |  |                                   |   |   |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----|--|-----------------------------------|---|---|
| <b>Drake, 1986</b>          | N=1 severe TBI (16)               | N/A | Objective (prolonged EEG and with videotape monitoring)  | 6 months                          | Participant showed bodily thrashing, headrocking, and moaning during sleep. EEG showed that her episodes were not post-traumatic seizure but rather episodes of rhythmic movement disorder. | N/A   |
| <b>Falk, 2013</b>           | N=149 mild to moderate TBI (0-16) | N/A | Subjective (Rivermead Postconcussion Questionnaire completed by the patient and/or the parent)   | 3 to 5 weeks after injury         | N/A   | 74% of patients reported tiredness, which was the most commonly reported symptoms after headache.   |
| <b>Hilger et al., 2009</b>  | N=353 mild TBI (3-18)             | N/A | Subjective (homemade questionnaire including 17 questions referring to potential late effects of the head injury completed by parents) | 6 months after hospital discharge | Of all 353 responders, 20.4% reported sleep disturbances, and among the 151 responders who noted symptoms related to mTBI, 47.7% reported sleep disturbances.                               | Of all 353 responders, 16.9% reported fatigue, and among the 151 responders who noted symptoms related to mTBI, 39.7% reported fatigue.         |
| <b>Hooper et al., 2004</b>  | N=681 mild to severe TBI (0-18)   | N/A | Subjective (structured telephone interview with the caregiver)   | 1, 4 and 10 months                | At one-month follow-up, 14.7% reported sleep problems. At four-month follow-up, 10.7% reported sleep problems. At ten-month follow-up, 0% reported sleep problems.                          | At one-month follow-up, 11.3% reported fatigue. At four-month follow-up, 11.5% reported fatigue. At ten-month follow-up, 4.9% reported fatigue. |
| <b>Jonsson et al., 2014</b> | N=21 mild to severe TBI (1-16)    | N/A | Subjective (Swedish version of Mayo-Portland Adaptability Inventory)   | 13 years                          | N/A   | Fatigue was one of the highest-rated problems, along with concentration, irritability and transportation.                                       |

|                                   |                        |  |   |  |   |   |
|-----------------------------------|------------------------|--|---|--|---|---|
| <b>Kaufman et al., 2001</b>       | N=19 mild TBI (M=13.5) | N=13 TDC for PSG data (M=13.3)<br>N=15 TDC for actigraphic recording (M=13.6)<br>N=16 TDC for quest. data (M=13.3) | Objective (actigraphy and PSG) and subjective (homemade questionnaire related to post-concussive symptoms completed by the patient)   | 3 years                                | Three years after mTBI and without any other discernible clinical sequel, adolescents still complained of significant sleep problems and that was confirmed by objective sleep monitoring. The main symptoms were decreased sleep efficiency, with increased wake time and more frequent prolonged awakenings from sleep. Data revealed that TBI patients suffered from significant insomnia. | N/A   |
| <b>Korinthenberg et al., 2004</b> | N=98 mild TBI (3-13)   | N/A  | Subjective (structured interview with the parent; of note, EEG was also used in the study but not as a measure of sleep)  | Baseline and follow-up at 4 to 6 weeks | At 4-6 weeks post-injury, 10 patients still complained of sleep disturbances. Number of patients complaining of sleep disturbances at baseline wasn't provided.   | At 4-6 weeks post-injury, 13 patients still presented increased fatigue (compared with 88 at baseline). |
| <b>Milroy et al., 2008</b>        | N=18 mild TBI (M=7.6)  | N=30 OI (M=7.6)  | Objective (actigraphy) and subjective (Children's Sleep Habits Questionnaire and Strengths and Difficulties Questionnaire completed by parents; Self-Report Sleep Scale completed by patient) | 6 months to 4 years                    | Parents reported greater sleep disturbance in the mild TBI group. No significant differences were found in parental ratings of daytime sleepiness, child-reported sleep difficulties, or objective actigraph measures. There was no significant correlation between questionnaires total scores and actigraph measures of sleep efficiency.   |   |
| <b>Nacajauskaite et al., 2006</b> | N=102 mild TBI (4-15*) | N=102 OI (4-15*)   | Subjective (homemade questionnaire including demographic data child's health status completed by the parent)  | Median time: 27 months                 | There was no significant difference between groups in terms of sleep disorders (frequency and severity). However, the more parents reported sleep disturbances, the more they were concerned about their child having a brain disorder.   | There was no significant difference between groups in terms of fatigability (frequency and severity).   |



|                                       |   |                                     |  |                               |  |   |
|---------------------------------------|---|-------------------------------------|--|-------------------------------|--|---|
| <b>Nagtegaal et al., 1997</b>         | N=1 (severity not mentioned; 15)                                      | N/A                                 | Objective (plasma melatonin, body temperature, wrist activity and sleep architecture via EEG)                      | 6 weeks                       | Following TBI, plasma melatonin, body temperature, wrist activity and sleep architecture (EEG) were delayed by almost half a day.  | N/A   |
| <b>Necajauskaite et al., 2005</b>     | N=102 mild TBI (4-16*)  | N=102 OI (4-16*)                    | Subjective (homemade questionnaire including questions about the child's health status completed by the parent)    | 1 to 5 years                  | The prevalence of sleep disorders did not differ significantly between the TBI and the OI group. 16.7% of parents of the TBI group answered positively to the question "did sleep disorders occur in your child shortly after head trauma?" Results also revealed that significantly more parents (from both groups) answered positively when asked if their child experienced sleep disorders in the last year then in the last month suggesting a decrease in sleep problems overtime. | N/A   |
| <b>Osorio et al., 2013</b>            | N=42 complicated mild TBI (12-18)<br>N=60 moderate-severe TBI (12-18) | N/A                                 | Subjective (Parent-Report Sleepiness Scale completed by parents and Epworth Sleepiness Scale completed by patient) | M=14.9 weeks after injury     | Based on the parent report, 51% of adolescents with moderate-to-severe TBI showed significant daytime somnolence compared with 22% of those with complicated mild TBI. Daytime somnolence reported by parents correlated with TBI severity.  | N/A   |
| <b>Overweg-Plandsoen et al., 1999</b> | N=22 mild TBI (4-14*)   | N=22 fracture boned patient (4-14*) | Subjective (standardized questionnaire with yes or no question completed by the caregiver)                         | 2 years                       | N/A  | In the TBI group, fatigue was significantly more reported by parents than in the control group. |
| <b>Patten et al., 1992</b>            | N=1 severe TBI (13)   | N/A                                 | Subjective (evaluation by medical staff)   | In the weeks after the injury | Patient exhibited sleep-wake schedule disorder after TBI.  | N/A   |

|                               |   |  |   |                     |  |   |
|-------------------------------|---|--|---|---------------------|--|---|
| <b>Pillar et al., 2003</b>    | N=98 mild TBI (8-18*)   | N=80 healthy subjects (8-18*)                          | Subjective (homemade questionnaire completed by patient)  | 6 months to 6 years | The prevalence of sleep disturbances was significantly larger in the TBI group (28% versus 11%). Within the TBI group, those who developed long-term sleep disturbances had a greater body mass index and poorer parental education compared with those who did not develop sleep disturbances.  | N/A   |
| <b>Ponsford et al., 1999</b>  | N=130 mild TBI (6-15)   | N=96 with minor injuries not involving the head (6-15) | Subjective (structured interview with the parent and Postconcussive Syndrome Checklist completed by parents and children) | 1 week and 3 months | N/A  | At 1 week post injury, TBI group reported significantly more frequent fatigue than did controls but at 3 months post-injury, no significant difference was found.   |
| <b>Schneider et al., 2010</b> | N=781 with history of concussion (9-17)                               | N=3412 without history of concussion (9-17)            | Subjective (Sport Concussion Assessment Tool completed by patient with assistance of parent when needed)                  | not mentioned       | Children with previous history of concussion reported sleeping more than usual and more difficulty falling asleep compared to children with no previous history of concussion. However, it is not mentioned if these differences are statistically significant.  | Fatigue and drowsiness were more commonly reported symptoms among children with previous history of concussion than children with no previous history of concussion. However, it is not mentioned if these differences are statistically significant. |
| <b>Shay et al., 2014</b>      | N=20 severe TBI (M=4.8)<br>N=55 complicated mild/moderate TBI (M=5.0) | N=92 OI (M=5.2)  | Subjective (Children's Sleep Habits Questionnaire completed by parents)   | 6, 12 and 18 months | The total sleep problems score was higher in children with TBI at 6 months post-injury and sleep duration was shorter at 6 and 12 months. Children in the sTBI group displayed more bedtime resistance than children in the other two groups. For all groups, sleep problems predicted more emotional/behavioral problems and worse everyday executive function. | N/A   |

|                             |                                    |                      |   |                      |   |     |
|-----------------------------|------------------------------------|----------------------|---|----------------------|---|-----|
| <b>Sumpter et al., 2013</b> | N=15 moderate to severe TBI (5-16) | N=15 siblings (5-16) | Subjective (Sleep diary, family interview to establish sleep history, Children's Sleep Habits Questionnaire completed by parents and children) and objective (actigraphy) | 9 to 65 months       | Significantly more sleep problems were parent-reported, self-reported, and actigraph-recorded in the TBI group. The TBI group had poorer sleep efficiency and longer sleep latency than their siblings. | N/A |
| <b>Tham et al., 2012</b>    | N=729 mild to severe TBI (2-17)    | N=197 OI (2-17)      | Subjective (one item of the Pediatric Quality of Life Inventory completed by parents)   | 3, 12, and 24 months | Both groups (TBI and OI) displayed increased sleep disturbances after injury. However, TBI group experienced higher severity and more prolonged duration of sleep disturbances compared to OI group.    | N/A |

Table 2. Potential risk of bias of the 24 articles included for systematic review.

| Author, year                   | Participation | Attrition | Outcome | Confounding | Analysis |
|--------------------------------|---------------|-----------|---------|-------------|----------|
| Beebe et al., 2007             | No            | No        | No      | No          | No       |
| Blinman et al., 2009           | Partly        | Partly    | No      | No          | Partly   |
| Busek & Faber, 2000            | Partly        | NA        | No      | No          | No       |
| Dhondt et al., 2009            | Partly        | No        | Partly  | No          | NA       |
| Drake, 1986                    | Partly        | NA        | Partly  | No          | NA       |
| Falk, 2013                     | No            | Unsure    | No      | Partly      | Partly   |
| Hilger et al., 2009            | No            | Yes       | Partly  | No          | Partly   |
| Hooper et al., 2004            | No            | No        | Partly  | No          | No       |
| Johnson et al., 2014           | Partly        | No        | No      | No          | Partly   |
| Kaufman et al., 2001           | Partly        | No        | No      | No          | Partly   |
| Korinthenberg et al., 2004     | No            | No        | No      | No          | No       |
| Milroy et al., 2008            | No            | Partly    | No      | No          | No       |
| Nacajauskaite et al., 2006     | No            | Yes       | No      | No          | No       |
| Nagtegaal et al., 1997         | Yes           | NA        | No      | No          | NA       |
| Necajauskaite et al., 2005     | No            | Yes       | No      | No          | No       |
| Osorio et al., 2013            | No            | No        | No      | No          | No       |
| Overweg-Plandsoen et al., 1999 | No            | No        | Yes     | No          | No       |
| Patten et al., 1992            | Partly        | NA        | Unsure  | No          | NA       |
| Pillar et al., 2003            | Partly        | No        | Yes     | No          | No       |

|                               |        |        |        |        |    |
|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|----|
| <b>Ponsford et al., 1999</b>  | Partly | No     | No     | No     | No |
| <b>Schneider et al., 2010</b> | No     | No     | Partly | Partly | No |
| <b>Shay et al., 2014</b>      | No     | No     | No     | No     | No |
| <b>Sumpter et al., 2013</b>   | No     | Partly | No     | No     | No |
| <b>Tham et al., 2012</b>      | No     | No     | Yes    | No     | No |

Figure 1. Flow chart documenting process of article selection for review

